

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 50 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo

v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavili najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija,

letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznan
	preobčutljivost ^c	neznan
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevzija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni
	urtikarija	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
Preiskave	slabost	neznana
	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
Poškodbe in zastrupitve	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih oseb (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII $\geq 1\%$ pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza

vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %)					
Parameter (srednja vrednost ± standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. *·h/dl)	1.362,1 ± 311,8	1.180,0 ± 432,7	1.506,6 ± 530,0	1.317,1 ± 438,6	1.538,5 ± 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C _{max} (i.e./dl na i.e./kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Razpolovna doba (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Povprečni rezidenčni čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Očistek (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba (t_{1/2}) pri majhnih otrocih (mlajših od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutination (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 5 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 5 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).

- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

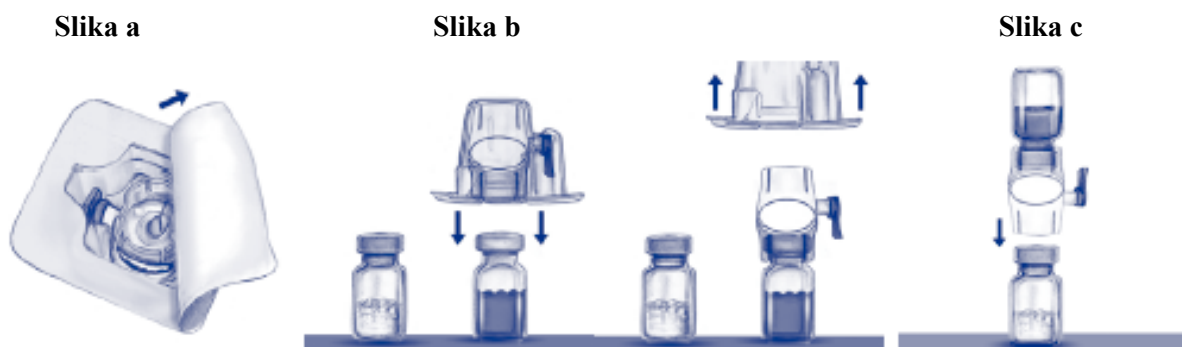
Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

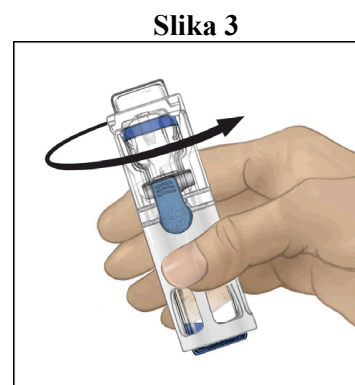
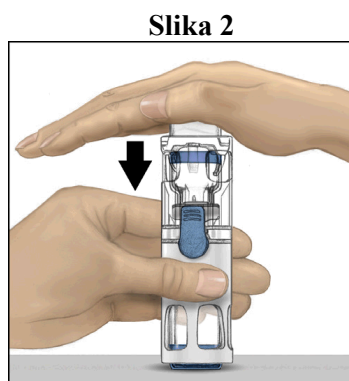
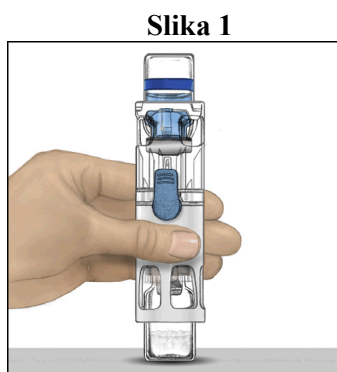
Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vial z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in vial. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.

3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 100 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo

v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavili najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija,

letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznan
	preobčutljivost ^c	neznan
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevzija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni
	urtikarija	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
Preiskave	slabost	neznana
	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
Poškodbe in zastrupitve	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaja in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih oseb (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 do 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII $\geq 1\%$ pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza

vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %)					
Parameter (srednja vrednost ± standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. *·h/dl)	1.362,1 ± 311,8	1.180,0 ± 432,7	1.506,6 ± 530,0	1.317,1 ± 438,6	1.538,5 ± 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C _{max} (i.e./dl na i.e./kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Razpolovna doba (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Povprečni rezidenčni čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Očistek (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba (t_{1/2}) pri majhnih otrocih (mlajših od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutination (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 5 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 5 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

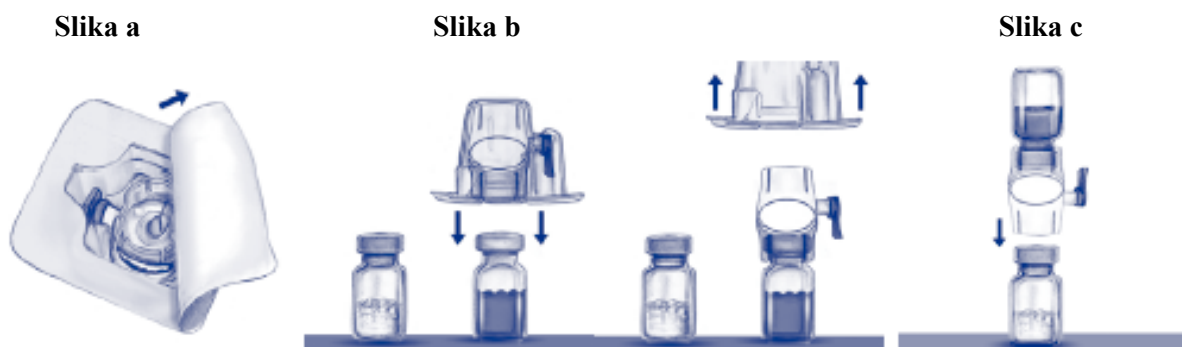
Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

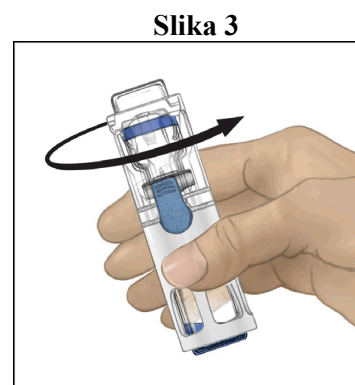
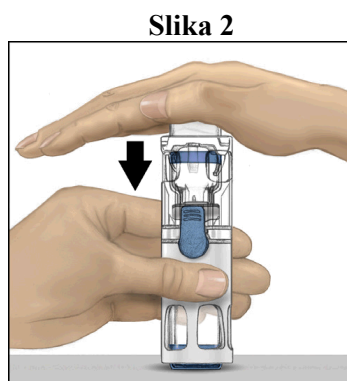
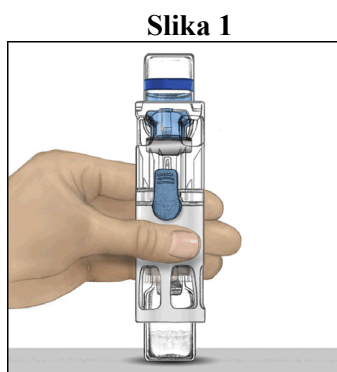
Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnjina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnjina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vial z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in vial. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.

3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 1000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 200 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

T zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo

v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavili najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija,

letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevzija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
	slabost	neznana
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjššan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoče ali prehodne vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih oseb (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII ≥ 1 % pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza

vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %)					
Parameter (srednja vrednost ± standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. *·h/dl)	1.362,1 ± 311,8	1.180,0 ± 432,7	1.506,6 ± 530,0	1.317,1 ± 438,6	1.538,5 ± 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C _{max} (i.e./dl na i.e./kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Razpolovna doba (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Povprečni rezidenčni čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Očistek (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba (t_{1/2}) pri majhnih otrocih (mlajših od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutination (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 5 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 5 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

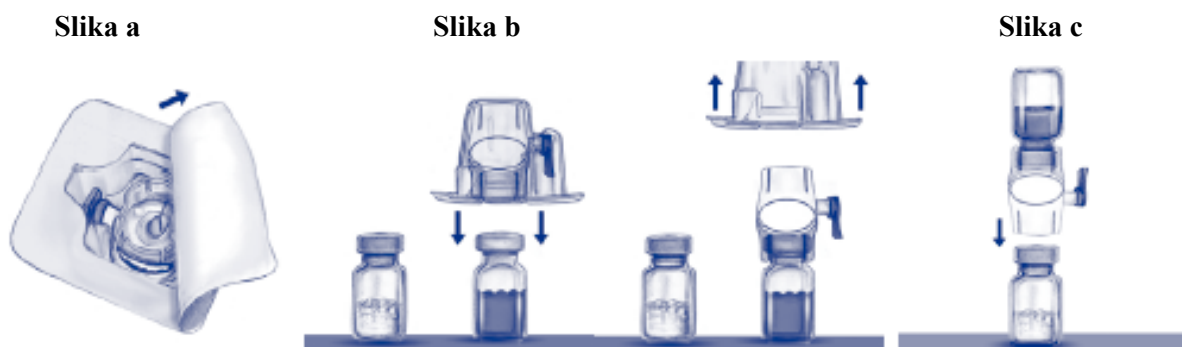
Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

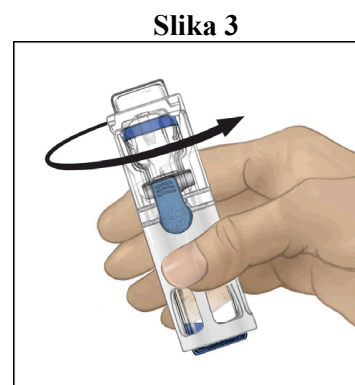
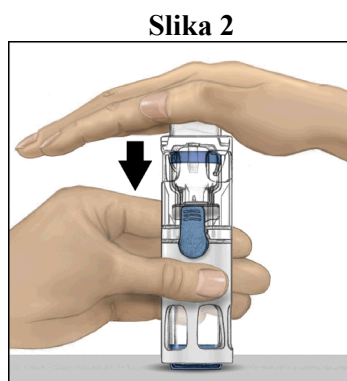
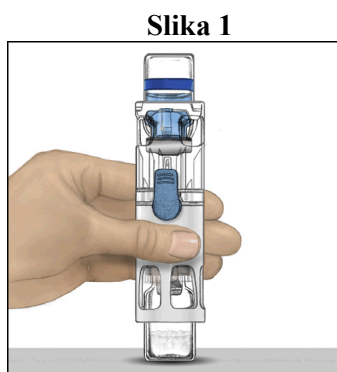
Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnjina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnjina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina viala z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.

3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 1500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 300 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju.

Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo

v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavili najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija,

letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevzija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
	slabost	neznana
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšani hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoče ali prehodne vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih oseb (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII $\geq 1\%$ pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza

vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %)					
Parameter (srednja vrednost ± standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. *·h/dl)	1.362,1 ± 311,8	1.180,0 ± 432,7	1.506,6 ± 530,0	1.317,1 ± 438,6	1.538,5 ± 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C _{max} (i.e./dl na i.e./kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Razpolovna doba (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Povprečni rezidenčni čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Očistek (ml/kg·h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba (t_{1/2}) pri majhnih otrocih (mlajših od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutathion (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 5 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 5 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

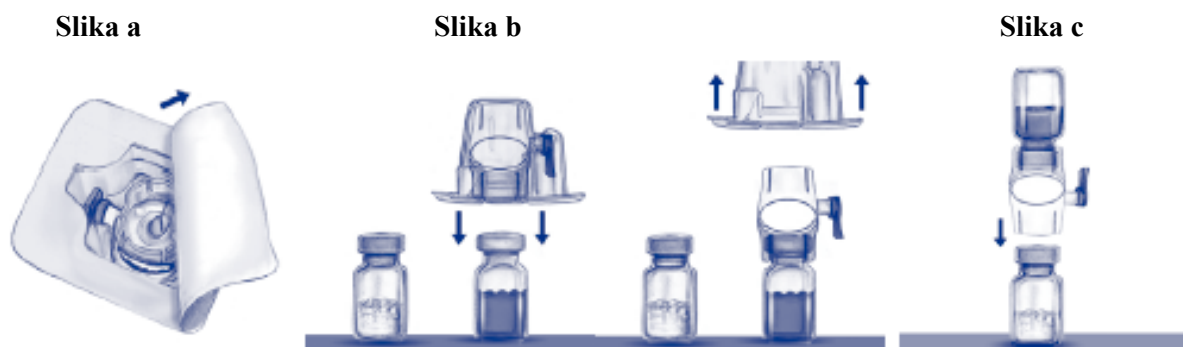
Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

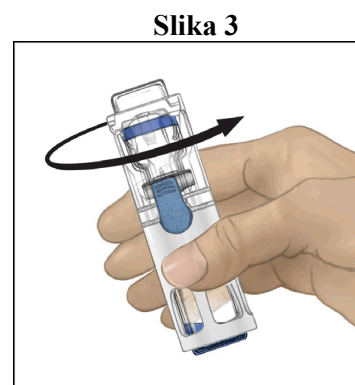
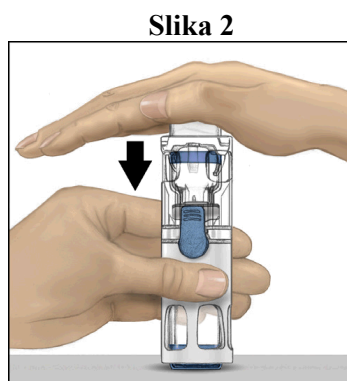
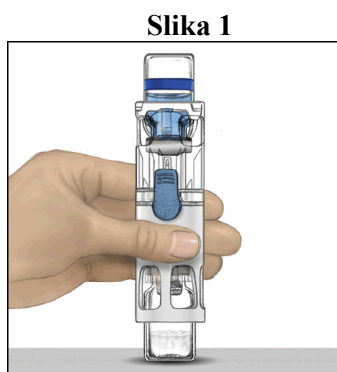
Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnjina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Viale postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnjina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuom bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vial z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in vial. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.

3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 2000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 400 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo

v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželene učinki, ki so se pojavili najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija,

letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevizija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
	slabost	neznana
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjššan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih oseb (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII ≥ 1 % pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza

vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %)					
Parameter (srednja vrednost ± standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. *·h/dl)	1.362,1 ± 311,8	1.180,0 ± 432,7	1.506,6 ± 530,0	1.317,1 ± 438,6	1.538,5 ± 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C _{max} (i.e./dl na i.e./kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Razpolovna doba (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Povprečni rezidenčni čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Očistek (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba (t_{1/2}) pri majhnih otrocih (mlajših od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutathion (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 5 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 5 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

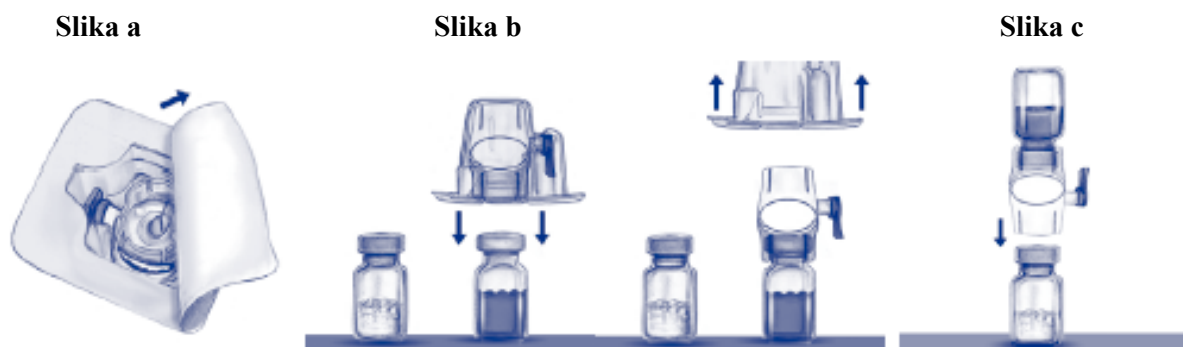
Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

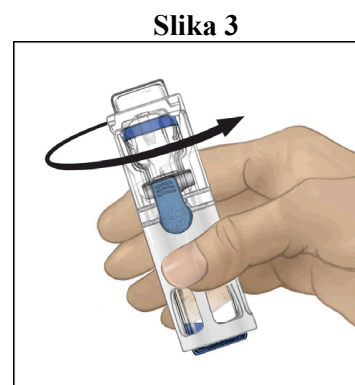
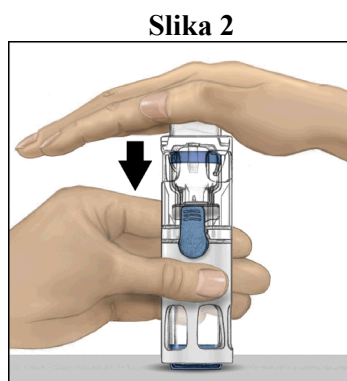
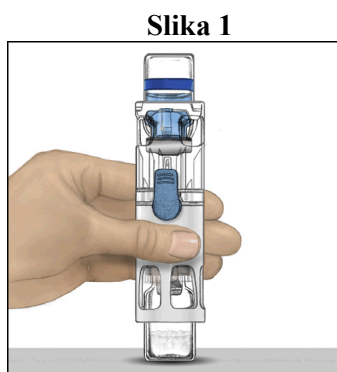
Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina viala z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.

3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 3000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 600 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju.

Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo

v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavili najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija,

letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevzija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
	slabost	neznana
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoče ali prehodne vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih oseb (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 do 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII $\geq 1\%$ pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza

vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII < 1 %)					
Parameter (srednja vrednost ± standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. *·h/dl)	1.362,1 ± 311,8	1.180,0 ± 432,7	1.506,6 ± 530,0	1.317,1 ± 438,6	1.538,5 ± 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C _{max} (i.e./dl na i.e./kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Razpolovna doba (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Povprečni rezidenčni čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Očistek (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba (t_{1/2}) pri majhnih otrocih (mlajših od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutination (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 5 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 5 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

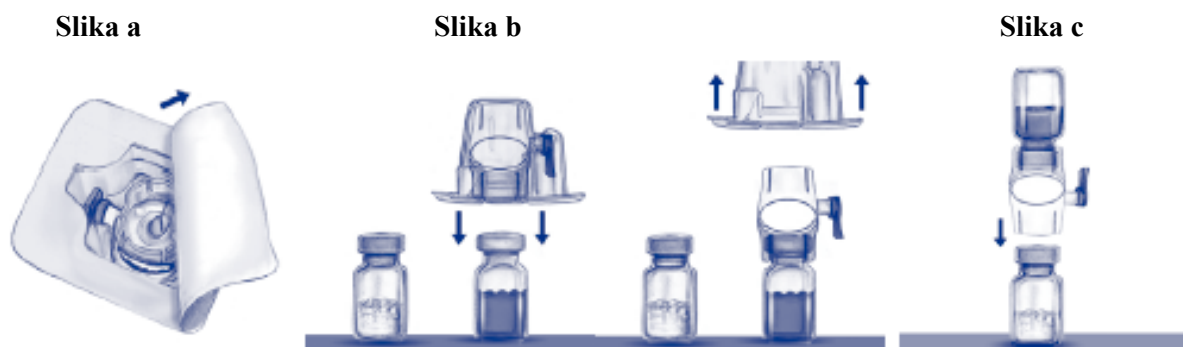
Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

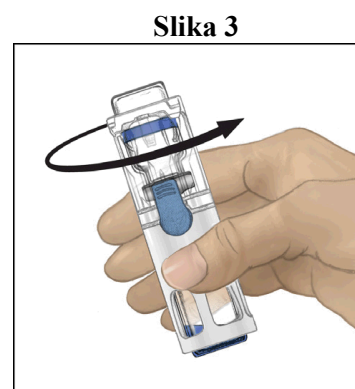
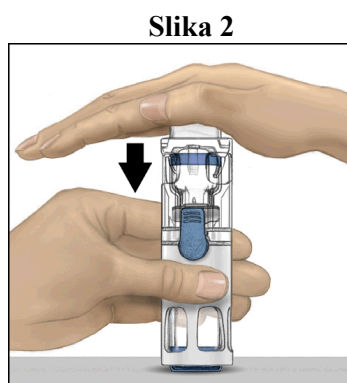
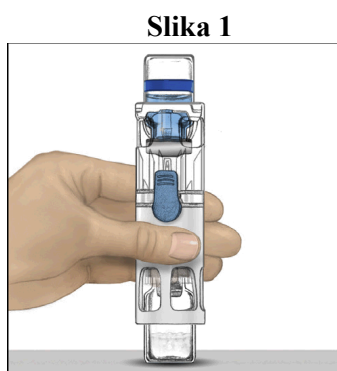
- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.

1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina viala z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



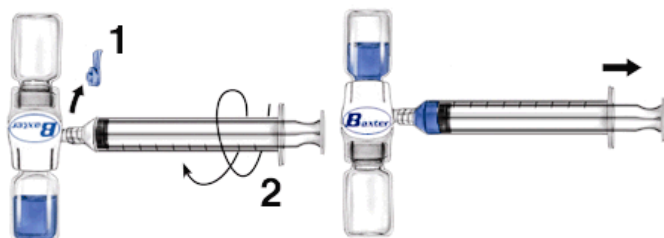
Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.

3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).



7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 125 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaradi zmanjšanega injekcijskega volumna zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, je na voljo manj časa za ukrepanje z zaustavitvijo injiciranja v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij. Zato je med injiciranjem zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, potrebna previdnost, zlasti pri otrocih.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni

in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljeni z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Napačna uporaba zdravila ADVATE

Pri zdravilu ADVATE, rekonstituiranem v 2 ml sterilne vode za injekcije, lahko napačna (intraarterijska ali paravenska) uporaba povzroči blage, kratkotrajne reakcije na mestu injiciranja, kot sta podplutba in eritem.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavil najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevizija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
slabost	neznana	
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih osebah (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII ≥ 1 % pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem

faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$)					
Parameter (srednja vrednost \pm standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. \cdot h/dl)	1.362,1 \pm 311,8	1.180,0 \pm 432,7	1.506,6 \pm 530,0	1.317,1 \pm 438,6	1.538,5 \pm 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C_{\max} (i.e./dl na i.e./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
Razpolovna doba (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
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./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
Povprečni rezidenčni 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
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (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
Očistek (ml/kg \cdot 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)} Izračunano kot (C_{\max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{\max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba ($t_{1/2}$) pri majhnih otrocih (mlajših

od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študija lokalne tolerance pri kuncih je pokazala dobro prenašanje zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije in uporabljenega intravensko. Po intraarterijski uporabi in po paravenski uporabi so opazili blago, prehodno pordelost. Povezanih neželenih histopatoloških sprememb niso ugotovili, kar kaže na prehodno naravo omenjenega neželenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutation (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 2 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 2 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

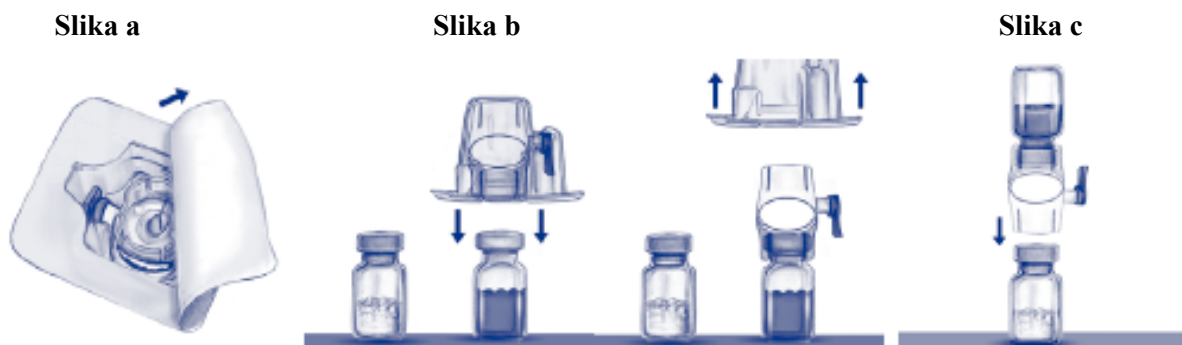
Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

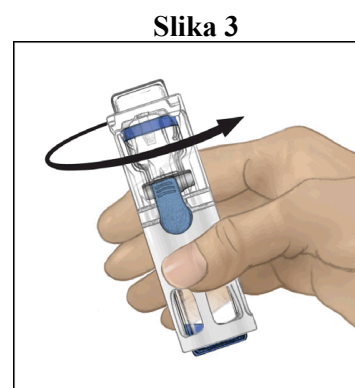
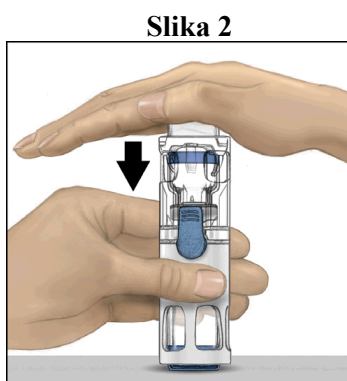
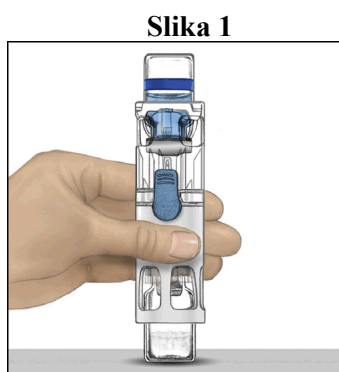
- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).

8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina viala z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.
3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 250 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju.

Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaradi zmanjšanega injekcijskega volumna zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, je na voljo manj časa za ukrepanje z zaustavitvijo injiciranja v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij. Zato je med injiciranjem zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, potrebna previdnost, zlasti pri otrocih.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni

in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenega z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Napačna uporaba zdravila ADVATE

Pri zdravilu ADVATE, rekonstituiranem v 2 ml sterilne vode za injekcije, lahko napačna (intraarterijska ali paravenska) uporaba povzroči blage, kratkotrajne reakcije na mestu injiciranja, kot sta podplutba in eritem.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavil najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevzija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
slabost	neznana	
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih osebah (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII ≥ 1 % pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem

faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$)					
Parameter (srednja vrednost \pm standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. \cdot h/dl)	1.362,1 \pm 311,8	1.180,0 \pm 432,7	1.506,6 \pm 530,0	1.317,1 \pm 438,6	1.538,5 \pm 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C_{max} (i.e./dl na i.e./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
Razpolovna doba (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
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./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
Povprečni rezidenčni 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
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (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
Očistek (ml/kg \cdot 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)} Izračunano kot (C_{max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba ($t_{1/2}$) pri majhnih otrocih (mlajših

od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študija lokalne tolerance pri kuncih je pokazala dobro prenašanje zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije in uporabljenega intravensko. Po intraarterijski uporabi in po paravenski uporabi so opazili blago, prehodno pordelost. Povezanih neželenih histopatoloških sprememb niso ugotovili, kar kaže na prehodno naravo omenjenega neželenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutation (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 2 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 2 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

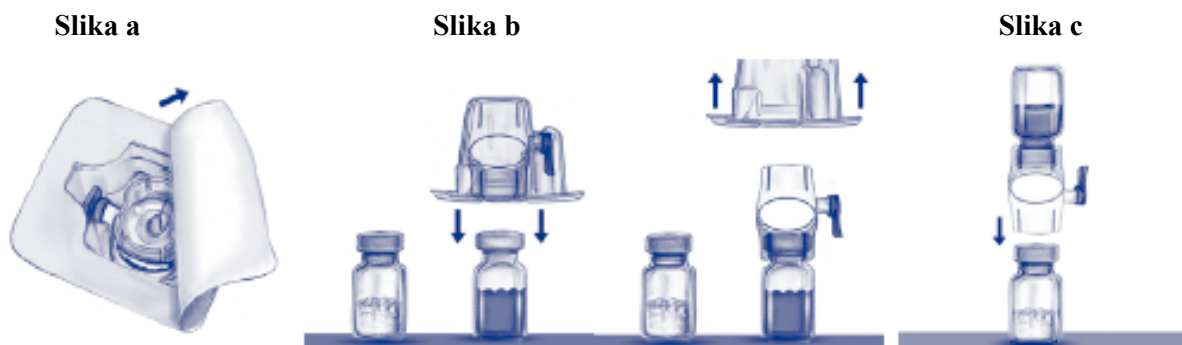
- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
- Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
- Uporabite aseptični postopek.

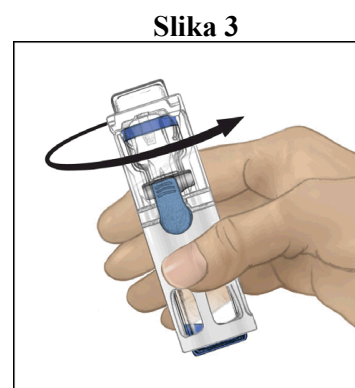
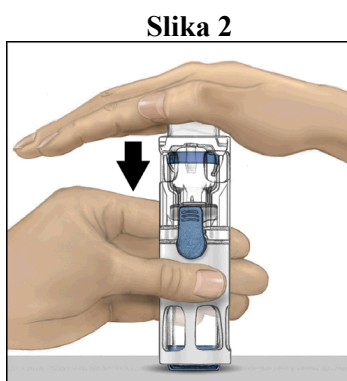
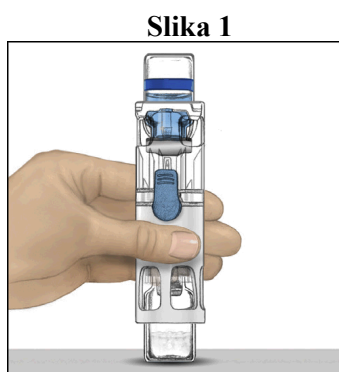
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Viale postavite na ravno čisto površino.
5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).

8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina viala z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.
3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/271/008
EU/1/03/271/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 1000 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 500 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaradi zmanjšanega injekcijskega volumna zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, je na voljo manj časa za ukrepanje z zaustavitvijo injiciranja v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij. Zato je med injiciranjem zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, potrebna previdnost, zlasti pri otrocih.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni

in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenega z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Napačna uporaba zdravila ADVATE

Pri zdravilu ADVATE, rekonstituiranem v 2 ml sterilne vode za injekcije, lahko napačna (intraarterijska ali paravenska) uporaba povzroči blage, kratkotrajne reakcije na mestu injiciranja, kot sta podplutba in eritem.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemijo in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavil najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznan
	preobčutljivost ^c	neznan
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevizija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni
	bledica	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
	slabost	neznana
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih osebah (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII ≥ 1 % pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem

faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$)					
Parameter (srednja vrednost \pm standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. \cdot h/dl)	1.362,1 \pm 311,8	1.180,0 \pm 432,7	1.506,6 \pm 530,0	1.317,1 \pm 438,6	1.538,5 \pm 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C_{\max} (i.e./dl na i.e./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
Razpolovna doba (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
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./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
Povprečni rezidenčni 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
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (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
Očistek (ml/kg \cdot 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)} Izračunano kot (C_{\max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{\max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba ($t_{1/2}$) pri majhnih otrocih (mlajših

od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študija lokalne tolerance pri kuncih je pokazala dobro prenašanje zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije in uporabljenega intravensko. Po intraarterijski uporabi in po paravenski uporabi so opazili blago, prehodno pordelost. Povezanih neželenih histopatoloških sprememb niso ugotovili, kar kaže na prehodno naravo omenjenega neželenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutation (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 2 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 2 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

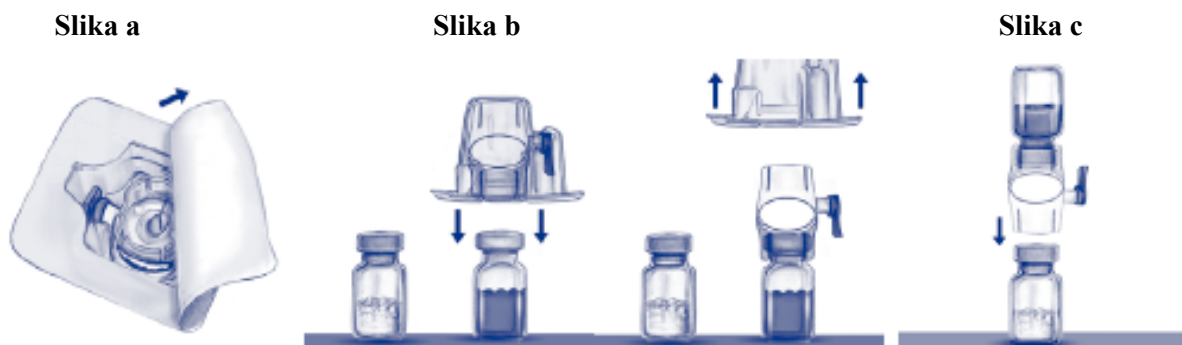
Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

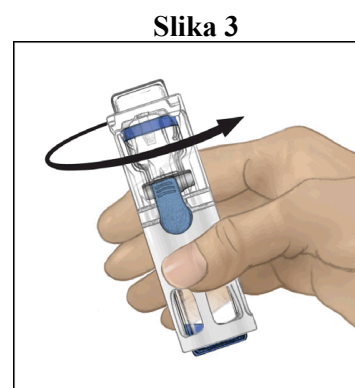
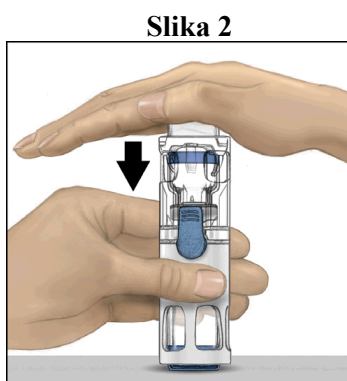
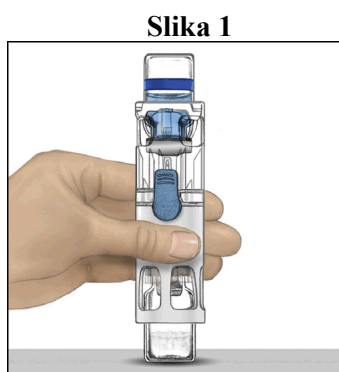
- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Viale postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primito škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).

8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina viala z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.
3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje nominalno 1500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa. Zdravilo ADVATE po rekonstituciji vsebuje približno 750 i.e. na mililiter humanega koagulacijskega faktorja VIII (rDNA), oktokoga alfa.

Jakost zdravila (v mednarodnih enotah) je določena s pomočjo kromogenega testa po evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila ADVATE znaša približno 4520-11 300 i.e./mg beljakovin. Oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je očiščena beljakovina z 2.332 aminokislinami. Izdelan je s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora pri postopku celične kulture, prečiščevanja ali končne formulacije zdravila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,45 mmol natrija (10 mg) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel do belkast drobljiv prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje in profilakso krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII). Zdravilo ADVATE je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora biti vpeljano pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije primeru anafilakse.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Število enot faktorja VIII izražamo v internacionalnih enotah (i.e., IU - International Units), ki se nanašajo na standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v i.e. (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena internacionalna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII sloni na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje enačbe:

$$\text{Potrebno število enot (i.e.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{želeno zvišanje faktorja VIII (\%)} \times 0,5$$

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Preglednico 1 spodaj lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Preglednica 1. Vodilo za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in kirurških posegih		
Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Med zdravljenjem je priporočljivo določanje vrednosti faktorja VIII v plazmi kot vodilo pri odmerjanju in določanju pogostosti ponavljanja injekcij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nepogrešljivo natančno spremljanje nadomestne terapije s testiranjem plazemske aktivnosti faktorja VIII. Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato dosežemo različne vrednosti faktorja *in vivo* in različne razpolovne dobe.

Preventiva

Za dolgoročno preventivo krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A znašajo običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni.

Pediatrična populacija

Pri zdravljenju po potrebi se odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (starih med 0 in 18 let) ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih. Pri bolnikih, mlajših od 6 let, so za preventivno zdravljenje priporočeni odmerki od 20 do 50 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase, 3- do 4-krat na teden.

Način uporabe

Zdravilo ADVATE dajemo intravensko. Če ga daje oseba, ki ni zdravstveni delavec, mora biti ustrezno usposobljena za to.

Izberite hitrost injiciranja, ki jo bolnik dobro prenaša, ne sme pa biti večja od 10 ml/min.

Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna, brez tujih delcev in ima pH od 6,7 do 7,3.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na mišje oz. hrčkove beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so bile ugotovljene pri zdravilu ADVATE. Zdravilo vsebuje mišje oz. hrčkove beljakovine v sledovih. Bolnike poučite, naj v primeru pojava simptomov preobčutljivosti nemudoma prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje, hipotenzija in anafilaksa.

V primeru šoka uvedite standardno medicinsko zdravljenje za zdravljenje šoka.

Zaradi zmanjšanega injekcijskega volumna zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, je na voljo manj časa za ukrepanje z zaustavitvijo injiciranja v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij. Zato je med injiciranjem zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije, potrebna previdnost, zlasti pri otrocih.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni

in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenega z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Napačna uporaba zdravila ADVATE

Pri zdravilu ADVATE, rekonstituiranem v 2 ml sterilne vode za injekcije, lahko napačna (intraarterijska ali paravenska) uporaba povzroči blage, kratkotrajne reakcije na mestu injiciranja, kot sta podplutba in eritem.

S katetri povezani zapleti zdravljenja

Če je potreben centralni venski dostop (CVAD), tveganja zapletov, povezanih s CVAD, obsegajo lokalne okužbe, bakteriemije in trombozo mesta katetra.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Močno priporočamo, da vsakič, ko bolnik prejme zdravilo ADVATE, zabeležite ime in serijsko številko zdravila, da ohranite povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila ADVATE z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih ob uporabi faktorja VIII niso izvedli. Zaradi redkega pojavljanja hemofilije A pri ženskah ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato smete zdravilo uporabljati med nosečnostjo in dojenjem samo, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinične raziskave z zdravilom ADVATE je bilo vključenih 418 preiskovancev, ki so vsaj enkrat prejeli zdravilo ADVATE, skupaj pa so poročali o 93 neželenih učinkih zdravila. Neželeni učinki, ki so se pojavil najpogosteje, so bili: nastanek nevtralizirajočih protiteles proti faktorju VIII (zaviralcev), glavobol ter zvišana telesna temperatura

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje, piskanje) so opazili le redko, vendar v nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom).

Lahko pride do nastanka protiteles proti mišjim in/ali hrčkovim beljakovinom s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami.

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom ADVATE, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 spodaj prikazuje pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih. Preglednica je v skladu z razvrstitvijo organskih sistemov MedDRA (raven organskih sistemov in prednostnih izrazov).

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa	občasni
	laringitis	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB) ^d zelo pogosti (PNB) ^d
	limfangitis	občasni
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	neznana
	preobčutljivost ^c	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	motnje spomina	občasni
	sinkopa	občasni
	tremor	občasni
	migrena	občasni
	disgevizija	občasni
Očesne bolezni	vnetje očesa	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni
	naval vročine	občasni

Preglednica 2. Pogostnost neželenih učinkov zdravila v kliničnih preskušanjih in v spontanah poročilih		
MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost^a
	bledica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	driska	občasni
	bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni
	navzea	občasni
	bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus	občasni
	izpuščaj	občasni
	hiperhidroza	občasni
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	periferni edem	občasni
	bolečina v prsih	občasni
	neugodje v prsih	občasni
	mrzlica	občasni
	neobičajno počutje	občasni
	hematom na mestu žilnega vboda	občasni
	utrujenost	neznana
	reakcija na mestu injiciranja	neznana
slabost	neznana	
Preiskave	povečano število monocitov	občasni
	znižana koncentracija koagulacijskega faktorja VIII ^c	občasni
	zmanjšan hematokrit	občasni
	nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav	občasni
Poškodbe in zastrupitve	zaplet po posegu	občasni
	krvavitev po posegu	občasni
	reakcija na mestu posega	občasni

- a) Izračunana na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so prejeli zdravilo ADVATE (418)
- b) Nepričakovano znižanje koncentracije koagulacijskega faktorja VIII se je pojavilo pri enem bolniku med neprekinjeno infuzijo zdravila ADVATE po operaciji (pooperativni dnevi 10 - 14). Hemostaza je bila ohranjena ves čas in do 15 dneva po operaciji sta se koncentracija plazemskega faktorja VIII in nivo očistka vrnila na ustrezno raven. Testi za zaviralce faktorja VIII so bili negativni tako po zaključku neprekinjene infuzije kot po zaključku raziskave.
- c) Neželeni učinek je razložen v spodnjem razdelku.
- d) Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, specifični za ostanke postopka izdelave

Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti beljakovini ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). Pri 3 bolnikih so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 4 dalj časa trajajoče ali prehodne vrhove titrov, pri enem bolniku pa oboje, vendar brez kliničnih simptomov. Pri 229 zdravljenih bolnikih so opravili preiskavo na protitelesa proti mišjim IgG. Pri 10 so opazili trend zviševanja titra, ki je bil statistično značilen, pri 2 dalj časa trajajoč ali prehodni vrh titra, pri enem bolniku pa oboje. Štirje od teh bolnikov so pri ponovljenih izpostavitvah preučevanemu zdravilu prijavili posamezne pojave urtikarije, pruritusa, izpuščaje in rahlo zvišanje števila eozinofilcev.

Preobčutljivost

Reakcije alergijskega tipa, vključno z anafilakso, so se izrazile v obliki omotice, parestezij, izpuščaja, navala vročine, otekanja obraza, koprivnice in srbenja.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah niso odkrili razlik, specifičnih za starost, razen razvoja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih (PUP) in s katetrom povezane zaplete.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o simptomih prevelikega odmerjanja rekombinantnega koagulacijskega faktorja VIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: koagulacijski faktor VIII. Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različni fiziološki funkciji. Zdravilo ADVATE vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), t. j. glikoprotein, ki je biološko enakovreden glikoproteinu faktorja VIII, ki ga najdemo v človeški plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein sestavljen iz 2.332 aminokislin s približno molekulsko maso 280 kD. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se oktokog alfa veže na endogeni von Willebrandov faktor v bolnikovem krvnem obtoku. Aktiviran faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktiviran faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in tako nastane krvni strdek. Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi zmanjšane aktivnosti faktorja VIII. Posledice so lahko obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano ali zaradi poškodbe ali kirurškega posega. Koncentracija faktorja VIII v plazmi se zviša pri nadomestnem zdravljenju. Tako začasno odpravimo pomanjkanje faktorja VIII in zmanjšamo nagnjenost h krvavitvam.

Zbrali so podatke o indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih z zaviralci. V okviru podštudije študije PUP 060103 so opisali zdravljenje ITI pri 11 PUP. Pri 30 pediatričnih preiskovancih z ITI (v študiji 060703) so opravili retrospektivni pregled kartotek. V neintervencijskem prospektivnem registru (PASS-INT-004) se je ITI zabeležil pri 44 pediatričnih in odraslih preiskovancih, od tega jih je 36 zaključilo zdravljenje ITI. Podatki kažejo, da se imunska toleranca lahko doseže.

V študiji 060201 so primerjali dve dolgoročni shemi preventivnega zdravljenja pri 53 predhodno že zdravljenih osebah (PTP): prilagojen režim odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (razpon od 20 to 80 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v presledkih po 72 ± 6 ur, $n = 23$) in standardni režim preventivnega odmerjanja (od 20 do 40 i.e./kg vsakih 48 ± 6 ur, $n = 30$). Namen ciljanega režima odmerjanja na osnovi farmakokinetične analize (po posebni formuli) je bil ohranitev koncentracije faktorja VIII ≥ 1 % pri presledku med odmerkoma 72 ur. Podatki iz te študije kažejo, da je pri obeh režimih preventivnega odmerjanja zmanjšanje hitrosti krvavitve primerljivo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADVATE za vse podskupine pediatrične populacije s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII) pri »indukciji imunske tolerance (ITI) pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem

faktorja VIII), pri katerih so se pojavili zaviralci faktorja VIII,« in »zdravljenju in preventivi krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (dednim pomanjkanjem faktorja VIII)« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vse farmakokinetične študije z zdravilom ADVATE so bile izvedene pri predhodno že zdravljenih bolnikih s hudo do srednje hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $\leq 2\%$). Analiza vzorcev plazme je bila opravljena v enem centralnem laboratoriju z uporabo enostopenjskega strjevalnega testa.

Na podlagi skupno 195 preiskovancev s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$) so bili oblikovani farmakokinetični parametri, vključeni v nabor farmakokinetičnih analiz po protokolu. Kategorije teh analiz za dojenčke (stare od 1 meseca do < 2 let), otroke (stare od 2 do < 5 let), starejše otroke (stare od 5 do < 12 let), mladostnike (stare od 12 do < 18 let) in odrasle (stare 18 let in več) so bile uporabljene za oblikovanje povzetka farmakokinetičnih parametrov, kjer je bila starost opredeljena kot starost v času farmakokinetične infuzije.

Preglednica 3. Povzetek farmakokinetičnih parametrov zdravila ADVATE po starostnih skupinah bolnikov s hudo obliko hemofilije A (osnovna vrednost faktorja VIII $< 1\%$)					
Parameter (srednja vrednost \pm standardni odklon)	Dojenčki (n = 5)	Otroci (n = 30)	Starejši otroci (n = 18)	Mladostniki (n = 33)	Odrasli (n = 109)
Skupni AUC (i.e. \cdot h/dl)	1.362,1 \pm 311,8	1.180,0 \pm 432,7	1.506,6 \pm 530,0	1.317,1 \pm 438,6	1.538,5 \pm 519,1
Korigirana vrednost prirastnega zvečanja aktivnosti pri C_{\max} (i.e./dl na i.e./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
Razpolovna doba (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
Najvišja plazemska koncentracija po infuziji (i.e./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
Povprečni rezidenčni 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
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (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
Očistek (ml/kg \cdot 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)} Izračunano kot (C_{\max} – osnovna vrednost faktorja VIII), deljeno z odmerkom v i.e./kg, kjer je C_{\max} najvišja izmerjena vrednost faktorja VIII po infuziji.

Varnost in hemostatska učinkovitost zdravila ADVATE pri pediatrični populaciji sta podobni kot pri odraslih bolnikih. Korigirana vrednost in končna razpolovna doba ($t_{1/2}$) pri majhnih otrocih (mlajših

od 6 let) je bila približno za 20% nižja kot pri odraslih, kar je delno lahko posledica znanega dejstva, da imajo mlajši bolniki večji volumen plazme na kilogram telesne mase.

Farmakokinetični podatki za zdravilo ADVATE pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, trenutno niso na voljo

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študija lokalne tolerance pri kuncih je pokazala dobro prenašanje zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml sterilne vode za injekcije in uporabljenega intravensko. Po intraarterijski uporabi in po paravenski uporabi so opazili blago, prehodno pordelost. Povezanih neželenih histopatoloških sprememb niso ugotovili, kar kaže na prehodno naravo omenjenega neželenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

manitol
natrijev klorid
histidin
trehaloza
kalcijev klorid
trometamol
polisorbat 80
glutation (reduciran)

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Kemično in fizikalno stabilnost zdravila med uporabo so sicer dokazali za čas 3 ur pri temperaturi 25 °C.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. Konec 6-mesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na škatlo zdravila. Zdravila potem ne smete več vrniti v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vialo z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Zapečaten pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom in viala s 2 ml vehikla sta iz stekla tipa I in zaprti z zamaškoma iz klorobutilne ali bromobutilne gume. Zdravilo je na voljo v naslednjih dveh oblikah:

- Zdravilo ADVATE s pripomočkom BAXJECT II: Vsako pakiranje vsebuje vialo s praškom, vialo s 2 ml vehikla in pripomoček za rekonstitucijo raztopine (BAXJECT II).
- Zdravilo ADVATE s sistemom BAXJECT III: Vsako pakiranje vsebuje pripravljen sistem BAXJECT III v zapečatenem pretisnem omotu (viala s praškom in viala s 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu za rekonstitucijo raztopine).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po rekonstituciji zdravila dajemo zdravilo ADVATE intravensko.

Preveriti morate videz rekonstituirane raztopine glede morebitne prisotnosti tujih delcev in/ali obarvanosti.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

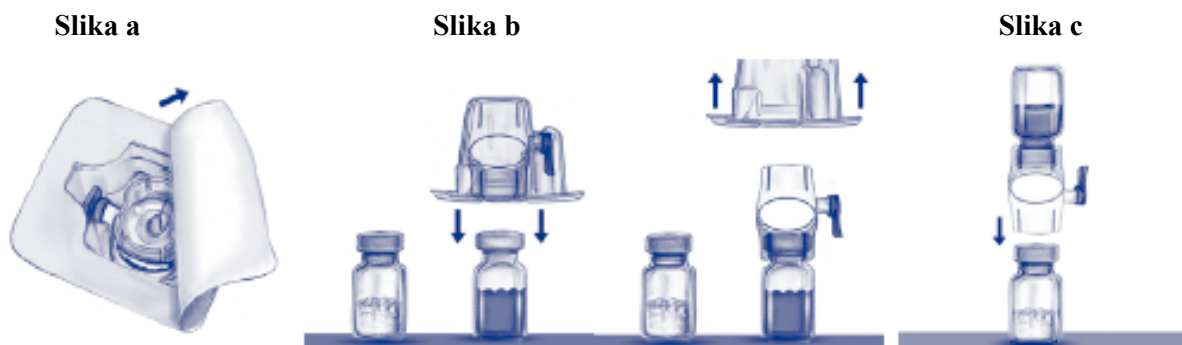
Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

- Pri dajanju je treba uporabiti brizgo s sistemom luer-lock.
- Uporabite v treh urah po rekonstituciji.
- Zdravila po rekonstituciji ne shranjujte v hladilniku.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstitucija s pripomočkom BAXJECT II

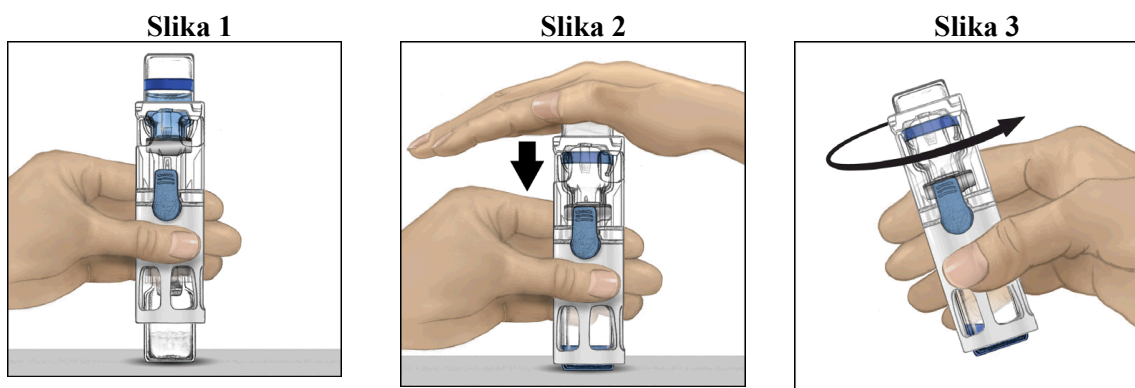
- Za rekonstitucijo uporabite samo sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 - Uporabite aseptični postopek.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Viale postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).

8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Rekonstitucija s sistemom BAXJECT III

- Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vialo z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtničite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Injiciranje

Uporabite aseptični postopek

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebujejo neraztopljene delce, če to omogoča vrsta raztopine in viala. Uporabite lahko samo bistro in brezbarvno raztopino.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II / sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.
3. Snemite brizgo.
4. Postavite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Raztopino injicirajte intravensko in počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto. Pred in med dajanjem zdravila ADVATE morate meriti pulz. Če pride do znatnega povečanja pulza, lahko z zmanjšanjem hitrosti infuzije oziroma z začasno prekinitvijo injiciranja običajno dosežemo takojšnje izginotje simptomov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. oktokoga alfa, približno 50 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 250 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 250

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. oktokoga alfa, približno 50 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 250 i.e. oktokoga alfa in 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 250

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 250

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

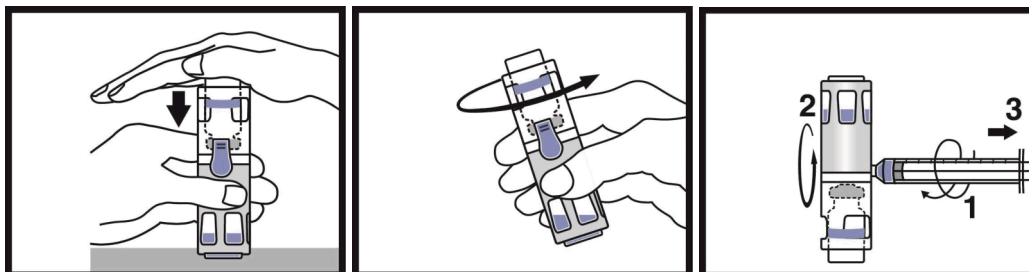
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 250

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 500 i.e. oktokoga alfa, približno 100 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 500 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 500 i.e. oktokoga alfa, približno 100 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 500 i.e. oktokoga alfa in 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 500

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

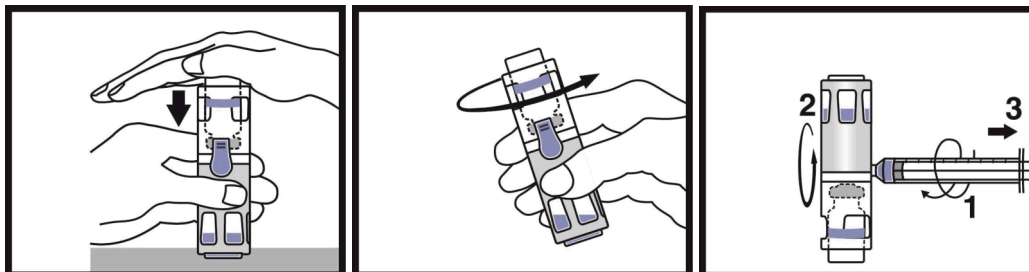
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 500

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1000 i.e. oktokoga alfa, približno 200 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1000 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1000 i.e. oktokoga alfa, približno 200 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbitat 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1000 i.e. oktokoga alfa in 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1000

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

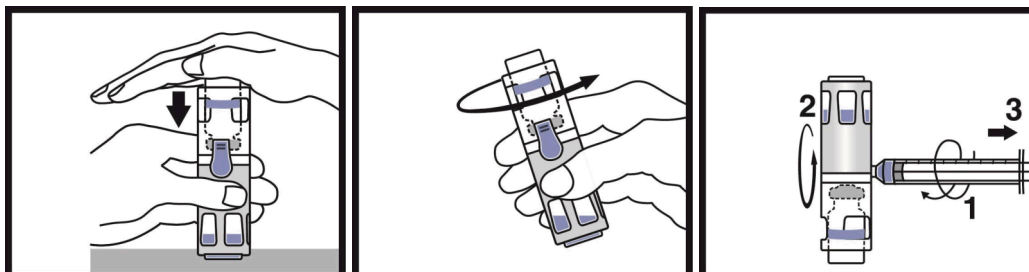
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1000

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1500 i.e. oktokoga alfa, približno 300 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1500 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Dunaj

Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1500 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1500 i.e. oktokoga alfa, približno 300 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1500 i.e. oktokoga alfa in 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1500

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

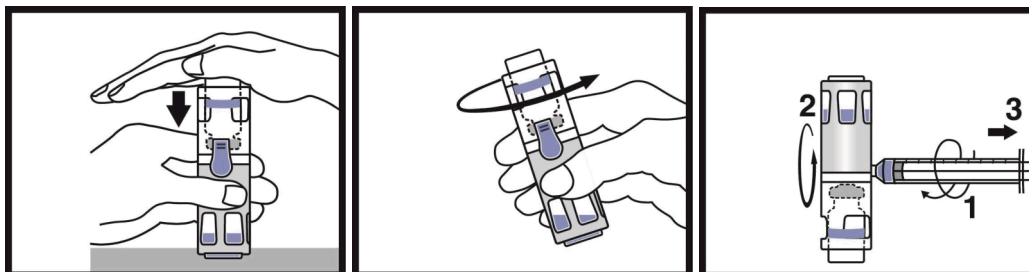
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1500

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 2000 i.e. oktokoga alfa, približno 400 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbitat 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 2000 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 2000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 2000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2000 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 2000 i.e. oktokoga alfa, približno 400 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 2000 i.e. oktokoga alfa in 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 2000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 2000

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

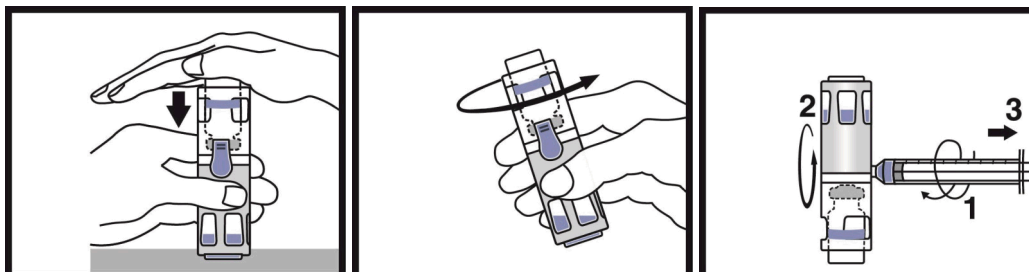
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 2000

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 3000 i.e. oktokoga alfa, približno 600 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbitat 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 3000 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 3000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 3000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3000 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 3000 i.e. oktokoga alfa, približno 600 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 3000 i.e. oktokoga alfa in 1 viala s 5 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 3000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 5 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 3000

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

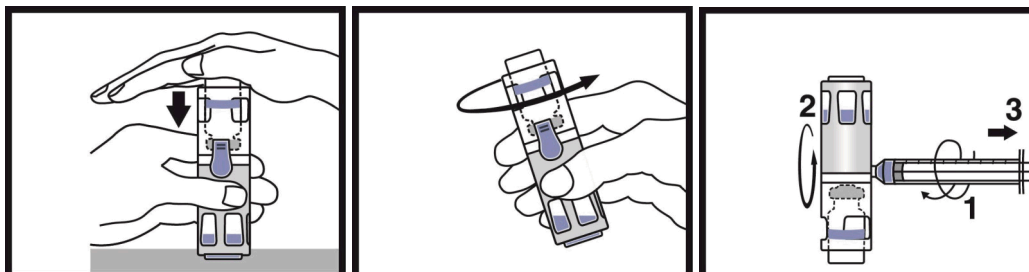
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 3000

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. oktokoga alfa, približno 125 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbitat 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 250 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 2 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 250

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. oktokoga alfa, približno 125 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbitat 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 250 i.e. oktokoga alfa in 1 viala z 2 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/017

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 250

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 250

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

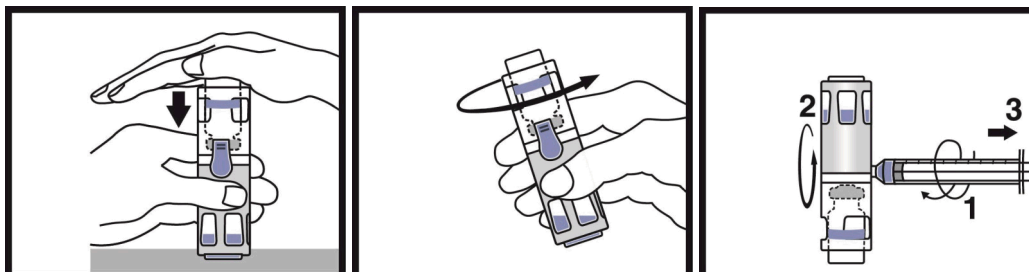
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 250

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 500 i.e. oktokoga alfa, približno 250 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 500 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 2 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 500 i.e. oktokoga alfa, približno 250 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbitat 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 500 i.e. oktokoga alfa in 1 viala z 2 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/018

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 500

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

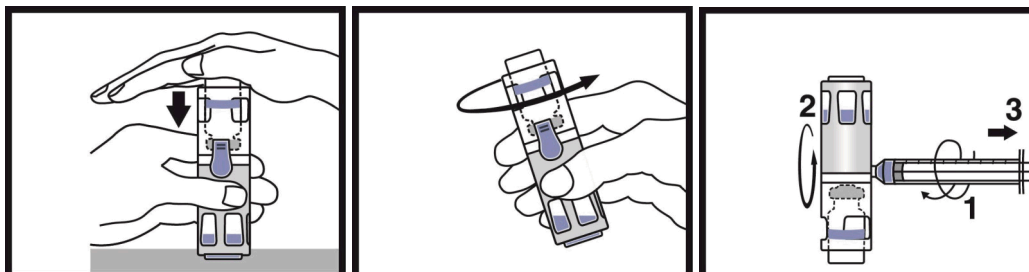
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 500

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1000 i.e. oktokoga alfa, približno 500 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1000 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 2 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1000 i.e. oktokoga alfa, približno 500 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1000 i.e. oktokoga alfa in 1 viala z 2 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/019

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1000

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

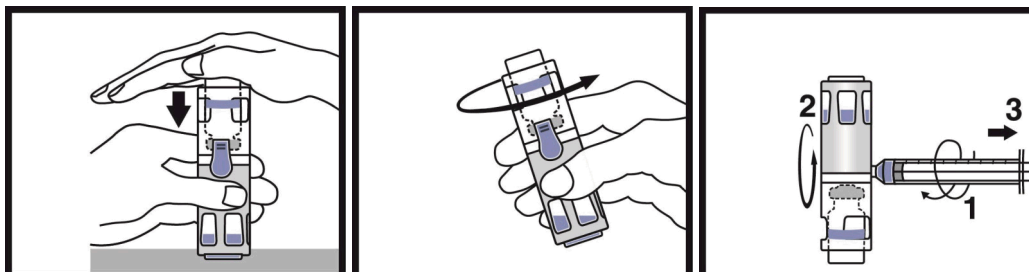
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1000

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (PRIPOMOČEK BAXJECT II)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1500 i.e. oktokoga alfa, približno 750 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1500 i.e. oktokoga alfa, 1 viala s 2 ml sterilne vode za injekcije, 1 pripomoček BAXJECT II.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
oktokog alfa
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1500 i.e. oktokoga alfa

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (PRIPOMOČEK BAXJECT II)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SISTEM BAXJECT III)****1. IME ZDRAVILA**

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokoga alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 1500 i.e. oktokoga alfa, približno 750 i.e./ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduciran)
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Vsebina: 1 viala z 1500 i.e. oktokoga alfa in 1 viala z 2 ml sterilne vode za injekcije, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po koncu šestmesečnega obdobja, če zdravilo hranite na sobni temperaturi:
Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti.

Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), največ enkrat za obdobje do šestih mesecev.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/271/020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADVATE 1500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA PRETISNEM OMOTU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
oktokog alfa

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Intravenska uporaba po rekonstituciji.
Po rekonstituciji uporabite takoj ali v 3 urah.
Zdravila ne uporabljajte, če je njegova ovojnina odprta ali poškodovana.
Viala s praškom in 2 ml vehikla, sestavljeni v sistemu BAXJECT III.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA NA SESTAVU (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA

ADVATE 1500

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG

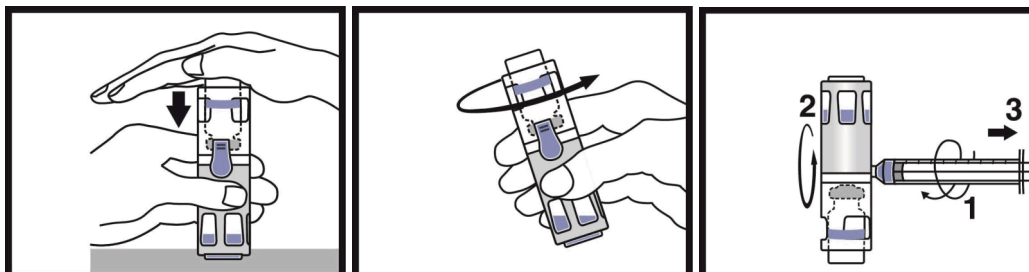
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ADVATE 1500

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM (SISTEM BAXJECT III)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

sterilna voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE
3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADVATE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo

ADVATE vsebuje učinkovino oktokog alfa, humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavljanje krvavitev. Pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) faktorja VIII ni ali pa ne deluje pravilno.

Zdravilo ADVATE se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo A (prirojeno motnjo strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII).

Zdravilo ADVATE je pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora v celotnem postopku izdelave.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE

Ne uporabljajte zdravila ADVATE

- če ste alergični na oktokog alfa ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na mišje ali hrčkove beljakovine.

Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ADVATE se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku morate povedati, če ste bili že kdaj prej zdravljeni s pripravki faktorja VIII, še posebej, če so se pri vas pojavili zaviralci, ker lahko v tem primeru obstaja povečano tveganje, da se bo to spet zgodilo. Zaviralci so protitelesa proti faktorju VIII, ki zmanjšajo učinkovitost zdravila ADVATE pri preprečevanju in obvladovanju

krvavitev. Nastanek zaviralcev je znan zaplet zdravljenja hemofilije A. Če zdravilo ADVATE pri vas ni zaustavilo krvavitve, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku.

V redkih primerih lahko pride do anafilaktične reakcije (hude, nenadne alergijske reakcije) na zdravilo ADVATE, zato morate poznati zgodnje znake alergijske reakcije, kot so izpuščaji, koprivnica, urtike (majhne srbeče rdeče pike po koži), srbenje po vsem telesu, otekanje ustnic in jezika, težave z dihanjem, piskanje v pljučih, občutek tiščanja v prsih, splošno slabo počutje in omotica. To so lahko zgodnji znaki anafilaktičnega šoka, med njegove znake pa sodijo še skrajna omotičnost, izguba zavesti in izjemno hude težave z dihanjem.

Če se pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma prenehajte z injiciranjem zdravila in pokličite svojega zdravnika. Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšnja) omedlevica, pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Bolniki, pri katerih se pojavijo zaviralci faktorja VIII

Nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom ADVATE ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke (stare med 0 in 18 let).

Druga zdravila in zdravilo ADVATE

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo ADVATE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravljenje z zdravilom ADVATE vam bo uvedel zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s hemofilijo A.

Zdravnik vam bo izračunal odmerek zdravila ADVATE (v mednarodnih enotah ali i.e.) glede na vaše stanje in telesno maso ter glede na to, ali zdravilo prejimate za preprečevanje krvavitev ali za njihovo zdravljenje. Pogostnost uporabe zdravila je odvisna od tega, kako učinkovito je zdravilo ADVATE pri vas. Nadomestna terapija z zdravilom ADVATE običajno traja vse življenje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Preprečevanje krvavitev

Običajni odmerek oktokoga alfa je med 20 in 40 i.e. na kg telesne mase, na vsake 2 do 3 dni. Vendar pa so v nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, lahko potrebne pogostejše injekcije ali večji odmerki.

Zdravljenje krvavitev

Odmerek oktokoga alfa izračunamo glede na bolnikovo telesno maso in koncentracijo faktorja VIII, ki jo želimo doseči. Ciljna koncentracija faktorja VIII je odvisna od jakosti in mesta krvavitve.

Odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (v % normalne vrednosti) x 0,5

Če menite, da je učinek zdravila ADVATE nezadosten, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo opravil potrebne laboratorijske preiskave za zagotovitev potrebne koncentracije faktorja VIII. To je še posebej pomembno pri večjih operacijah.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih med 0 in 18 let)

Pri zdravljenju krvavitev se odmerjanje pri otrocih ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih bolnikih. Pri preprečevanju krvavitev pri otrocih, mlajših od šest let, priporočamo odmerke od 20 do 50 i.e. na kg telesne mase, 3- do 4-krat tedensko. Dajanje zdravila ADVATE pri otrocih (intravensko) je enaka kot dajanje zdravila pri odraslih. Za pogosto infundiranje pripravkov faktorja VIII bo morda potreben centralni venski dostop (CVAD).

Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravilo ADVATE bolniku običajno injicira v veno (intravensko) zdravnik ali medicinska sestra. Tudi sami si lahko date zdravilo ADVATE z injekcijo oziroma vam jo da kdo drug, vendar šele po ustreznem usposabljanju. Podrobna navodila za samoinjiciranje zdravila so podana ob koncu teh navodil.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ADVATE, kot bi smeli

Pri uporabi zdravila ADVATE natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če injicirate večji odmerek zdravila ADVATE, kot je priporočeno, čimprej obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ADVATE

Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z naslednjo predvideno injekcijo in naslednje odmerke jemljite, kot je predpisal vaš zdravnik.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ADVATE

Ne prenehajte uporabljati zdravila ADVATE, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo **hude, nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije**, morate injiciranje zdravila **nemudoma ustaviti**. Če imate katerega od naslednjih zgodnjih simptomov alergijske reakcije, **takoj pokličite svojega zdravnika**:

- izpuščaj, koprivnica, urtike, srbenje po vsem telesu,
- otekanje ustnic in jezika,
- težko dihanje, piskanje v pljučih, tiščanje v prsih,
- splošno slabo počutje,
- omotica in izguba zavesti.

Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšen) padec v nezavest pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno

(pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Zaviralci faktorja VIII (pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Glavobol in zvišana telesna temperatura.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Zaviralci faktorja VIII (pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni)), omotica, gripa, omedlevica, nenormalen srčni ritem, rdeče in srbeče bulice na koži, neugodje v prsih, modrica na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, srbenje, povečano potenje, neobičajen okus v ustih, navali vročine, migrene, motnje spomina, mrzlica, driska, slabost, bruhanje, težko dihanje, vnetje žrela, okužba limfatičnega žilja, bela koža, vnetje očesa, izpuščaji, prekomerno potenje, otekanje stopal in nog, zmanjšan odstotek rdečih krvničk, povečano število določene vrste belih krvničk (monocitov) in bolečine v zgornjem delu trebuha oziroma spodnjem delu prsi.

V zvezi s kirurškimi posegi

S katetrom povezane okužbe, zmanjšano število rdečih krvničk, otekanje okončin in sklepov, podaljšano krvavenje po odstranitvi drena, znižana koncentracija faktorja VIII in pooperativna podplutba.

V zvezi s centralnim venskim dostopom (CVAD)

s katetrom povezane okužbe, sistemska okužba in lokalni krvni strdek na mestu katetra.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Smrtno nevarne reakcije (anafilaksija) in druge alergijske reakcije (preobčutljivost), splošne težave (utrujenost, pomanjkanje energije).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Razen nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih in zapletov, povezanih s katetrom, v kliničnih raziskavah niso opazili starostno specifičnih razlik v neželenih učinkih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ADVATE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

V času roka uporabnosti lahko vialo s praškom shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. V tem primeru se rok uporabe zdravila izteče na koncu tega šestmesečnega obdobja ali po preteku roka uporabnosti, natisnjene na viali zdravila, kar se zgodi prej. Na škatlo zdravila zapišite konec šestmesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila več ne smete vrniti v hladilnik.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ta izdelek je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.

Ko se prašek popolnoma raztopi, zdravilo nemudoma uporabite.

Zdravila po raztopitvi ne shranjujte v hladilniku.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADVATE

- Učinkovina je oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA). Ena viala s praškom nominalno vsebuje 250, 500, 1000, 1500, 2000 ali 3000 i.e. oktokoga alfa.
- Pomožne snovi so manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 in glutation (reduciran).

Viala z vehiklom: 5 ml sterilne vode za injekcije.

Izgled zdravila ADVATE in vsebina pakiranja

Zdravilo ADVATE je bel do belkast drobljiv prašek.

Po pripravi je raztopina bistra in brezbarvna in ne vsebuje vidnih tujih delcev.

V vsakem pakiranju je tudi pripomoček za raztapljanje (BAXJECT II).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Dunaj

Avstrija

Tel: +800 66838470

e-pošta: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvajalec:

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>


Navodila za pripravo in uporabo

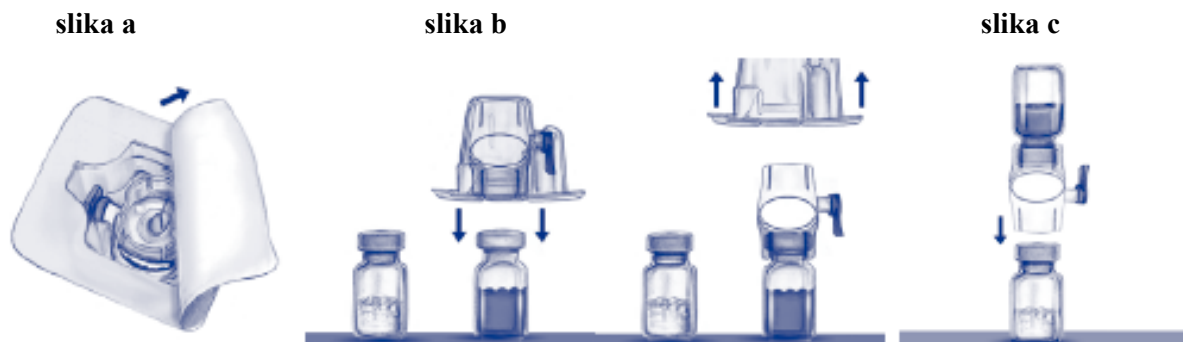
Med pripravo raztopine in injiciranjem zdravila je treba uporabiti aseptično tehniko.

Za pripravo raztopine smete uporabiti samo sterilno vodo za injekcije in pripomočke za pripravo raztopine, ki so na voljo v vsakem pakiranju zdravila ADVATE. Zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

Močno priporočamo, da ob vsakem injiciranju zdravila ADVATE zabeležite ime in serijsko številko zdravila.

Navodila za rekonstitucijo

- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
 - Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja, kar je označeno s simbolom: .
 - Raztopine po pripravi ne shranjujte v hladilniku.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
 4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Vialo postavite na ravno čisto površino.
 5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
 6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primate škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
 7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuom bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
 8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



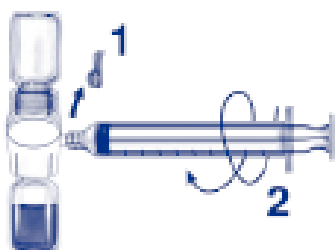
Navodila za injiciranje

Pri dajanju uporabljamo brizgo s sistemom luer-lock.

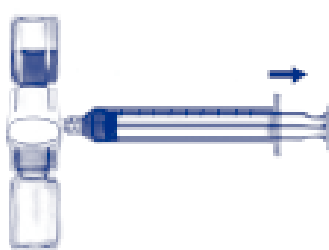
Pomembno opozorilo:

- Injekcije si ne smete dati, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista posebej izurila za to.
 - Pripravljeno raztopino morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana (raztopina mora biti bistra in brezbarvna in ne sme vsebovati tujih delcev).
 - Zdravila ADVATE ne smete uporabiti, če raztopina ni popolnoma bistra ali če zdravilo ni popolnoma raztopljeno.
1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II (slika d).
 2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj (slika e).
 3. Snemite brizgo.
 4. Priključite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Rekonstituirano raztopino injicirajte v veno. Injicirajte jo počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
 5. Neuporabljeno raztopino zavrzite v skladu s predpisi.

slika d



slika e



Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravljenje po potrebi

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Navodilo za uporabo

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE
3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADVATE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo

ADVATE vsebuje učinkovino oktokog alfa, humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavljanje krvavitev. Pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) faktorja VIII ni ali pa ne deluje pravilno.

Zdravilo ADVATE se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo A (prirojeno motnjo strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII).

Zdravilo ADVATE je pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora v celotnem postopku izdelave.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE

Ne uporabljajte zdravila ADVATE

- če ste alergični na oktokog alfa ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na mišje ali hrčkove beljakovine.

Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ADVATE se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku morate povedati, če ste bili že kdaj prej zdravljeni s pripravki faktorja VIII, še posebej, če so se pri vas pojavili zaviralci, ker lahko v tem primeru obstaja povečano tveganje, da se bo to spet zgodilo. Zaviralci so protitelesa proti faktorju VIII, ki zmanjšajo učinkovitost zdravila ADVATE pri preprečevanju in obvladovanju

krvavitev. Nastanek zaviralcev je znan zaplet zdravljenja hemofilije A. Če zdravilo ADVATE pri vas ni zaustavilo krvavitve, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku.

V redkih primerih lahko pride do anafilaktične reakcije (hude, nenadne alergijske reakcije) na zdravilo ADVATE, zato morate poznati zgodnje znake alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica, urtike (majhne srbeče rdeče pike po koži), srbenje po vsem telesu, otekanje ustnic in jezika, težave z dihanjem, piskanje v pljučih, občutek tiščanja v prsih, splošno slabo počutje in omotica. To so lahko zgodnji znaki anafilaktičnega šoka, med njegove znake pa sodijo še skrajna omotičnost, izguba zavesti in izjemno hude težave z dihanjem.

Če se pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma prenehajte z injiciranjem zdravila in pokličite svojega zdravnika. Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšnja) omedlevica, pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Bolniki, pri katerih se pojavijo zaviralci faktorja VIII

Nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom ADVATE ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke (stare med 0 in 18 let).

Druga zdravila in zdravilo ADVATE

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo ADVATE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravljenje z zdravilom ADVATE vam bo uvedel zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s hemofilijo A.

Zdravnik vam bo izračunal odmerek zdravila ADVATE (v mednarodnih enotah ali i.e.) glede na vaše stanje in telesno maso ter glede na to, ali zdravilo prejimate za preprečevanje krvavitev ali za njihovo zdravljenje. Pogostnost uporabe zdravila je odvisna od tega, kako učinkovito je zdravilo ADVATE pri vas. Nadomestna terapija z zdravilom ADVATE običajno traja vse življenje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Preprečevanje krvavitev

Običajni odmerek oktokoga alfa je med 20 in 40 i.e. na kg telesne mase, na vsake 2 do 3 dni. Vendar pa so v nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, lahko potrebne pogostejše injekcije ali večji odmerki.

Zdravljenje krvavitev

Odmerek oktokoga alfa izračunamo glede na bolnikovo telesno maso in koncentracijo faktorja VIII, ki jo želimo doseči. Ciljna koncentracija faktorja VIII je odvisna od jakosti in mesta krvavitve.

Odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (v % normalne vrednosti) x 0,5

Če menite, da je učinek zdravila ADVATE nezadosten, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo opravil potrebne laboratorijske preiskave za zagotovitev potrebne koncentracije faktorja VIII. To je še posebej pomembno pri večjih operacijah.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih med 0 in 18 let)

Pri zdravljenju krvavitev se odmerjanje pri otrocih ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih bolnikih. Pri preprečevanju krvavitev pri otrocih, mlajših od šest let, priporočamo odmerke od 20 do 50 i.e. na kg telesne mase, 3- do 4-krat tedensko. Dajanje zdravila ADVATE pri otrocih (intravensko) je enaka kot dajanje zdravila pri odraslih. Za pogosto infundiranje pripravkov faktorja VIII bo morda potreben centralni venski dostop (CVAD).

Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravilo ADVATE bolniku običajno injicira v veno (intravensko) zdravnik ali medicinska sestra. Tudi sami si lahko date zdravilo ADVATE z injekcijo oziroma vam jo da kdo drug, vendar šele po ustreznem usposabljanju. Podrobna navodila za samoinjiciranje zdravila so podana ob koncu teh navodil.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ADVATE, kot bi smeli

Pri uporabi zdravila ADVATE natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če injicirate večji odmerek zdravila ADVATE, kot je priporočeno, čimprej obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ADVATE

Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z naslednjo predvideno injekcijo in naslednje odmerke jemljite, kot je predpisal vaš zdravnik.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ADVATE

Ne prenehajte uporabljati zdravila ADVATE, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo **hude, nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije**, morate injiciranje zdravila **nemudoma ustaviti**. Če imate katerega od naslednjih zgodnjih simptomov alergijske reakcije, **takoj pokličite svojega zdravnika**:

- izpuščaj, koprivnica, urtike, srbenje po vsem telesu,
- otekanje ustnic in jezika,
- težko dihanje, piskanje v pljučih, tiščanje v prsih,
- splošno slabo počutje,
- omotica in izguba zavesti.

Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšen) padec v nezavest pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno

(pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Zaviralci faktorja VIII (pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Glavobol in zvišana telesna temperatura.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaviralci faktorja VIII (pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni)), omotica, gripa, omedlevica, nenormalen srčni ritem, rdeče in srbeče bulice na koži, neugodje v prsih, modrica na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, srbenje, povečano potenje, neobičajen okus v ustih, navali vročine, migrene, motnje spomina, mrzlica, driska, slabost, bruhanje, težko dihanje, vnetje žrela, okužba limfatičnega žilja, bela koža, vnetje očesa, izpuščaji, prekomerno potenje, otekanje stopal in nog, zmanjšan odstotek rdečih krvničk, povečano število določene vrste belih krvničk (monocitov) in bolečine v zgornjem delu trebuha oziroma spodnjem delu prsi.

V zvezi s kirurškimi posegi

S katetrom povezane okužbe, zmanjšano število rdečih krvničk, otekanje okončin in sklepov, podaljšano krvavenje po odstranitvi drena, znižana koncentracija faktorja VIII in pooperativna podplutba.

V zvezi s centralnim venskim dostopom (CVAD)

s katetrom povezane okužbe, sistemska okužba in lokalni krvni strdek na mestu katetra.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Smrtno nevarne reakcije (anafilaksija) in druge alergijske reakcije (preobčutljivost), splošne težave (utrujenost, pomanjkanje energije).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Razen nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih in zapletov, povezanih s katetrom, v kliničnih raziskavah niso opazili starostno specifičnih razlik v neželenih učinkih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ADVATE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

V času roka uporabnosti lahko pretisni omot z zdravilom shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. V tem primeru se rok uporabe zdravila izteče na koncu tega šestmesečnega obdobja ali po preteku roka uporabnosti, natisnjene na pretisnem omotu z zdravilom, kar se zgodi prej. Na škatlo zdravila zapišite konec šestmesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila več ne smete vrniti v hladilnik.

Pretisni omot z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ta izdelek je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.

Ko se prašek popolnoma raztopi, zdravilo nemudoma uporabite.

Zdravila po raztopitvi ne shranjujte v hladilniku.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADVATE

- Učinkovina je oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA). Ena viala s praškom nominalno vsebuje 250, 500, 1000, 1500, 2000 ali 3000 i.e. oktokoga alfa.
- Pomožne snovi so manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 in glutation (reduciran).

Viala z vehiklom: 5 ml sterilne vode za injekcije.

Izgled zdravila ADVATE in vsebina pakiranja

Zdravilo ADVATE je bel do belkast drobljiv prašek.

Po pripravi je raztopina bistra in brezbarvna in ne vsebuje vidnih tujih delcev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Dunaj

Avstrija

Tel: +800 66838470

e-pošta: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvajalec:

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

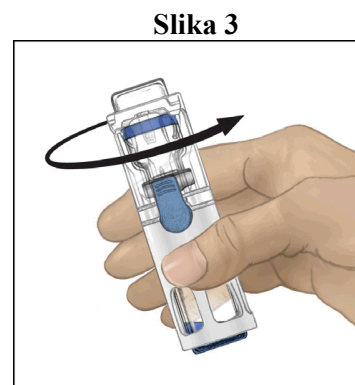
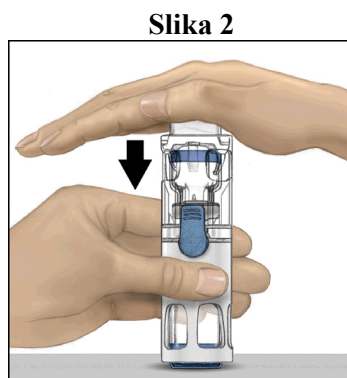
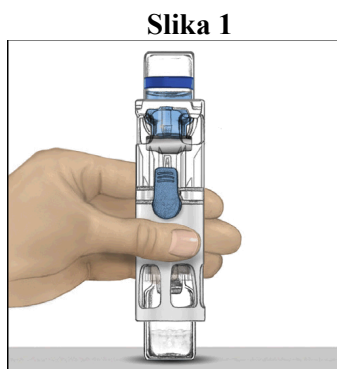
Navodila za pripravo in uporabo

Zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

Močno priporočamo, da ob vsakem injiciranju zdravila ADVATE zabeležite ime in serijsko številko zdravila.

Navodila za rekonstitucijo

- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
 -
 - Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
 - Raztopine po pripravi ne shranjujte v hladilniku.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepите pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vial z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtnite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Navodila za injiciranje

Pri dajanju zdravila je treba uporabiti aseptično tehniko.

Pri dajanju uporabljamo brizgo s sistemom luer-lock.

Pomembno opozorilo:

- Injekcije si ne smete dati, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista posebej izurila za to.
 - Pripravljeno raztopino morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana (raztopina mora biti bistra in brezbarvna in ne sme vsebovati tujih delcev).
 - Zdravila ADVATE ne smete uporabiti, če raztopina ni popolnoma bistra ali če zdravilo ni popolnoma raztopljeno.
1. Snemite modri pokrovček s sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT III.
 2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.
 3. Snemite brizgo.
 4. Priključite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Rekonstituirano raztopino injicirajte v veno. Injicirajte jo počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
 5. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.
-

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravljenje po potrebi

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).

Navodilo za uporabo

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE
3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADVATE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo

ADVATE vsebuje učinkovino oktokog alfa, humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavljanje krvavitev. Pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) faktorja VIII ni ali pa ne deluje pravilno.

Zdravilo ADVATE se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo A (prirojeno motnjo strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII).

Zdravilo ADVATE je pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora v celotnem postopku izdelave.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE

Ne uporabljajte zdravila ADVATE

- če ste alergični na oktokog alfa ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na mišje ali hrčkove beljakovine.

Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ADVATE se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku morate povedati, če ste bili že kdaj prej zdravljeni s pripravki faktorja VIII, še posebej, če so se pri vas pojavili zaviralci, ker lahko v tem primeru obstaja povečano tveganje, da se bo to spet zgodilo. Zaviralci so protitelesa proti faktorju VIII, ki zmanjšajo učinkovitost zdravila ADVATE pri preprečevanju in obvladovanju krvavitev. Nastanek zaviralcev je znan zaplet zdravljenja hemofilije A. Če zdravilo ADVATE pri vas ni zaustavilo krvavitve, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku.

V redkih primerih lahko pride do anafilaktične reakcije (hude, nenadne alergijske reakcije) na zdravilo ADVATE, zato morate poznati zgodnje znake alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica, urtike (majhne srbeče rdeče pike po koži), srbenje po vsem telesu, otekanje ustnic in jezika, težave z dihanjem, piskanje v pljučih, občutek tiščanja v prsih, splošno slabo počutje in omotica. To so lahko zgodnji znaki anafilaktičnega šoka, med njegove znake pa sodijo še skrajna omotičnost, izguba zavesti in izjemno hude težave z dihanjem.

Če se pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma prenehajte z injiciranjem zdravila in pokličite svojega zdravnika. Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšnja) omedlevica, pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Bolniki, pri katerih se pojavijo zaviralci faktorja VIII

Nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom ADVATE ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke (stare med 0 in 18 let).

Druga zdravila in zdravilo ADVATE

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo ADVATE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Napačna uporaba zdravila ADVATE

Napačno uporabo (injiciranje v arterijo ali poleg vene) je treba preprečiti, ker povzroči blage, kratkotrajne reakcije na mestu injiciranja, kot sta podplutba in pordelost.

3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravljenje z zdravilom ADVATE vam bo uvedel zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s hemofilijo A.

Zdravnik vam bo izračunal odmerek zdravila ADVATE (v mednarodnih enotah ali i.e.) glede na vaše stanje in telesno maso ter glede na to, ali zdravilo prejimate za preprečevanje krvavitev ali za njihovo zdravljenje. Pogostnost uporabe zdravila je odvisna od tega, kako učinkovito je zdravilo ADVATE pri vas. Nadomestna terapija z zdravilom ADVATE običajno traja vse življenje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Preprečevanje krvavitev

Običajni odmerek oktokoga alfa je med 20 in 40 i.e. na kg telesne mase, na vsake 2 do 3 dni. Vendar pa so v nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, lahko potrebne pogostejše injekcije ali večji odmerki.

Zdravljenje krvavitev

Odmerek oktokoga alfa izračunamo glede na bolnikovo telesno maso in koncentracijo faktorja VIII, ki jo želimo doseči. Ciljna koncentracija faktorja VIII je odvisna od jakosti in mesta krvavitve.

Odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (v % normalne vrednosti) x 0,5

Če menite, da je učinek zdravila ADVATE nezadosten, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik bo opravil potrebne laboratorijske preiskave za zagotovitev potrebne koncentracije faktorja VIII. To je še posebej pomembno pri večjih operacijah.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih med 0 in 18 let)

Pri zdravljenju krvavitev se odmerjanje pri otrocih ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih bolnikih. Pri preprečevanju krvavitev pri otrocih, mlajših od šest let, priporočamo odmerke od 20 do 50 i.e. na kg telesne mase, 3- do 4-krat tedensko. Dajanje zdravila ADVATE pri otrocih (intravensko) je enaka kot dajanje zdravila pri odraslih. Za pogosto infundiranje pripravkov faktorja VIII bo morda potreben centralni venski dostop (CVAD).

Zaradi zmanjšanega injekcijskega volumna zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml, je na voljo manj časa za ukrepanje v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij med injiciranjem. Zato je med injiciranjem zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml, potrebna previdnost, zlasti pri otrocih.

Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravilo ADVATE bolniku običajno injicira v veno (intravensko) zdravnik ali medicinska sestra. Tudi sami si lahko date zdravilo ADVATE z injekcijo oziroma vam jo da kdo drug, vendar šele po ustreznem usposabljanju. Podrobna navodila za samoinjiciranje zdravila so podana ob koncu teh navodil.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ADVATE, kot bi smeli

Pri uporabi zdravila ADVATE natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če injicirate večji odmerek zdravila ADVATE, kot je priporočeno, čimprej obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ADVATE

Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z naslednjo predvideno injekcijo in naslednje odmerke jemljite, kot je predpisal vaš zdravnik.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ADVATE

Ne prenehajte uporabljati zdravila ADVATE, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo **hude, nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije**, morate injiciranje zdravila **nemudoma ustaviti**. Če imate katerega od naslednjih zgodnjih simptomov alergijske reakcije, **takoj pokličite svojega zdravnika**:

- izpuščaj, koprivnica, urtike, srbenje po vsem telesu,
- otekanje ustnic in jezika,
- težko dihanje, piskanje v pljučih, tiščanje v prsih,

- splošno slabo počutje,
- omotica in izguba zavesti.

Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšen) padec v nezavest pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Zaviralci faktorja VIII (pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII).

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Glavobol in zvišana telesna temperatura.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaviralci faktorja VIII (pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni)), omotica, gripa, omedlevica, nenormalen srčni ritem, rdeče in srbeče bulice na koži, neugodje v prsih, modrica na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, srbenje, povečano potenje, neobičajen okus v ustih, navali vročine, migrene, motnje spomina, mrzlica, driska, slabost, bruhanje, težko dihanje, vnetje žrela, okužba limfatičnega žilja, bela koža, vnetje očesa, izpuščaji, prekomerno potenje, otekanje stopal in nog, zmanjšan odstotek rdečih krvničk, povečano število določene vrste belih krvničk (monocitov) in bolečine v zgornjem delu trebuha oziroma spodnjem delu prsi.

V zvezi s kirurškimi posegi

S katetrom povezane okužbe, zmanjšano število rdečih krvničk, otekanje okončin in sklepov, podaljšano krvavenje po odstranitvi drena, znižana koncentracija faktorja VIII in pooperativna podplutba.

V zvezi s centralnim venskim dostopom (CVAD)

s katetrom povezane okužbe, sistemska okužba in lokalni krvni strdek na mestu katetra.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Smrtno nevarne reakcije (anafilaksija) in druge alergijske reakcije (preobčutljivost), splošne težave (utrujenost, pomanjkanje energije).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Razen nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih in zapletov, povezanih s katetrom, v kliničnih raziskavah niso opazili starostno specifičnih razlik v neželenih učinkih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ADVATE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

V času roka uporabnosti lahko vialo s praškom shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. V tem primeru se rok uporabe zdravila izteče na koncu tega šestmesečnega obdobja ali po preteku roka uporabnosti, natisnjene na viali zdravila, kar se zgodi prej. Na škatlo zdravila zapišite konec šestmesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila več ne smete vrniti v hladilnik.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ta izdelek je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.

Ko se prašek popolnoma raztopi, zdravilo nemudoma uporabite.

Zdravila po raztopitvi ne shranjujte v hladilniku.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADVATE

- Učinkovina je oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA). Ena viala s praškom nominalno vsebuje 250, 500, 1000 ali 1500 i.e. oktokoga alfa.
- Pomožne snovi so manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbata 80 in glutation (reduciran).

Viala z vehiklom: 2 ml sterilne vode za injekcije.

Izgled zdravila ADVATE in vsebina pakiranja

Zdravilo ADVATE je bel do belkast drobljiv prašek.

Po pripravi je raztopina bistra in brezbarvna in ne vsebuje vidnih tujih delcev.

V vsakem pakiranju je tudi pripomoček za raztapljanje (BAXJECT II).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Dunaj

Avstrija

Tel: +800 66838470

e-pošta: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>


Navodila za pripravo in uporabo

Med pripravo raztopine in injiciranjem zdravila je treba uporabiti aseptično tehniko.

Za pripravo raztopine smete uporabiti samo sterilno vodo za injekcije in pripomočke za pripravo raztopine, ki so na voljo v vsakem pakiranju zdravila ADVATE. Zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

Močno priporočamo, da ob vsakem injiciranju zdravila ADVATE zabeležite ime in serijsko številko zdravila.

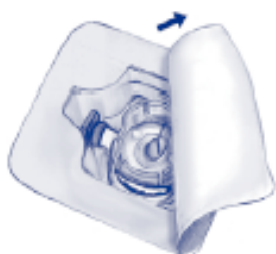
Navodila za rekonstitucijo

- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilni pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja, kar je označeno s simbolom: .
- Raztopine po pripravi ne shranjujte v hladilniku.

1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, vzemite tako ADVATE prašek kot vialo vehikla iz hladilnika in pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo (med 15 in 25 °C).
2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.

3. Odstranite zaporki z vial s praškom in vehiklom.
4. Očistite zamaške z alkoholnimi tamponi. Viale postavite na ravno čisto površino.
5. Odstranite papirnati pokrov s škatle pripomočka BAXJECT II, ne da bi se pri tem dotaknili vsebine škatle (slika a). Pripomočka ne smete vzeti iz škatle. Zdravila ne uporabljajte, če so pripomoček BAXJECT II, njegov sterilen pregradni sistem ali njegova ovojnina poškodovani ali kažejo kakršnekoli znake kvarjenja.
6. Obrnite škatlo s pripomočkom in vstavite prozorno plastično konico skozi zamašek vehikla. Primite škatlo ob straneh in jo s potegom snemite z BAXJECT-a II (slika b). S pripomočka BAXJECT II pa ne smete sneti modrega pokrovčka.
7. Za rekonstitucijo uporabljajte le sterilno vodo za injekcije in pripomoček za rekonstitucijo, ki je priložen v pakiranju. Vialo z vehiklom, na katero je pritrjen pripomoček BAXJECT II, obrnite tako, da bo viala na zgornji strani pripomočka. Vstavite belo plastično konico skozi zamašek praška ADVATE. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom ADVATE (slika c).
8. Vialo nežno obračajte, dokler se vsa vsebina ne raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v pripomočku. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.

slika a



slika b



slika c



Navodila za injiciranje

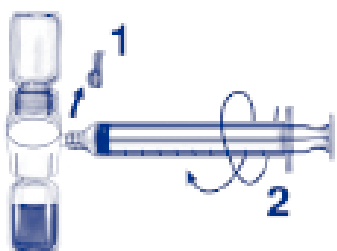
Pri dajanju uporabljamo brizgo s sistemom luer-lock.

Pomembno opozorilo:

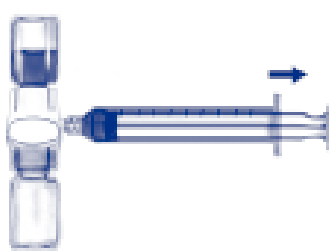
- Injekcije si ne smete dati, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista posebej izurila za to.
- Pripravljeno raztopino morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana (raztopina mora biti bistra in brezbarvna in ne sme vsebovati tujih delcev).
- Zdravila ADVATE ne smete uporabiti, če raztopina ni popolnoma bistra ali če zdravilo ni popolnoma raztopljeno.

1. Snemite modri pokrovček s pripomočka BAXJECT II. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT II (slika d).
2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj (slika e).
3. Snemite brizgo.
4. Priključite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Rekonstituirano raztopino injicirajte v veno. Injicirajte jo počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
5. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.

slika d



slika e



Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravljenje po potrebi

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.

Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
<p>Kirurški poseg</p> <p><i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba</p> <p><i>Večji</i></p>	<p>30 – 60</p> <p>80 – 100 (pred in po operaciji)</p>	<p>Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.</p> <p>Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).</p>

Navodilo za uporabo

ADVATE 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ADVATE 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

oktokog alfa (rekombinantni humani koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE
3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADVATE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ADVATE in za kaj ga uporabljamo

ADVATE vsebuje učinkovino oktokog alfa, humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavljanje krvavitev. Pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) faktorja VIII ni ali pa ne deluje pravilno.

Zdravilo ADVATE se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih vseh starostnih skupin s hemofilijo A (prirojeno motnjo strjevanja krvi zaradi pomanjkanja faktorja VIII).

Zdravilo ADVATE je pripravljeno brez dodajanja kakršnihkoli (eksogenih) beljakovin človeškega ali živalskega izvora v celotnem postopku izdelave.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ADVATE

Ne uporabljajte zdravila ADVATE

- če ste alergični na oktokog alfa ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na mišje ali hrčkove beljakovine.

Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ADVATE se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku morate povedati, če ste bili že kdaj prej zdravljeni s pripravki faktorja VIII, še posebej, če so se pri vas pojavili zaviralci, ker lahko v tem primeru obstaja povečano tveganje, da se bo to spet zgodilo. Zaviralci so protitelesa proti faktorju VIII, ki zmanjšajo učinkovitost zdravila ADVATE pri preprečevanju in obvladovanju krvavitev. Nastanek zaviralcev je znan zaplet zdravljenja hemofilije A. Če zdravilo ADVATE pri vas ni zaustavilo krvavitve, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku.

V redkih primerih lahko pride do anafilaktične reakcije (hude, nenadne alergijske reakcije) na zdravilo ADVATE, zato morate poznati zgodnje znake alergijske reakcije, kot so izpuščaj, koprivnica, urtike (majhne srbeče rdeče pike po koži), srbenje po vsem telesu, otekanje ustnic in jezika, težave z dihanjem, piskanje v pljučih, občutek tiščanja v prsih, splošno slabo počutje in omotica. To so lahko zgodnji znaki anafilaktičnega šoka, med njegove znake pa sodijo še skrajna omotičnost, izguba zavesti in izjemno hude težave z dihanjem.

Če se pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma prenehajte z injiciranjem zdravila in pokličite svojega zdravnika. Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšnja) omedlevica, pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Bolniki, pri katerih se pojavijo zaviralci faktorja VIII

Nastanek zaviralcev (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom ADVATE ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.

Otroci in mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke (stare med 0 in 18 let).

Druga zdravila in zdravilo ADVATE

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ADVATE ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo ADVATE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 10 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Napačna uporaba zdravila ADVATE

Napačno uporabo (injiciranje v arterijo ali poleg vene) je treba preprečiti, ker povzroči blage, kratkotrajne reakcije na mestu injiciranja, kot sta podplutba in pordelost.

3. Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravljenje z zdravilom ADVATE vam bo uvedel zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s hemofilijo A.

Zdravnik vam bo izračunal odmerek zdravila ADVATE (v mednarodnih enotah ali i.e.) glede na vaše stanje in telesno maso ter glede na to, ali zdravilo prejimate za preprečevanje krvavitev ali za njihovo zdravljenje. Pogostnost uporabe zdravila je odvisna od tega, kako učinkovito je zdravilo ADVATE pri vas. Nadomestna terapija z zdravilom ADVATE običajno traja vse življenje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Preprečevanje krvavitev

Običajni odmerek oktokoga alfa je med 20 in 40 i.e. na kg telesne mase, na vsake 2 do 3 dni. Vendar pa so v nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, lahko potrebne pogostejše injekcije ali večji odmerki.

Zdravljenje krvavitev

Odmerek oktokoga alfa izračunamo glede na bolnikovo telesno maso in koncentracijo faktorja VIII, ki jo želimo doseči. Ciljna koncentracija faktorja VIII je odvisna od jakosti in mesta krvavitve.

Odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (v % normalne vrednosti) x 0,5

Če menite, da je učinek zdravila ADVATE nezadosten, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik bo opravil potrebne laboratorijske preiskave za zagotovitev potrebne koncentracije faktorja VIII. To je še posebej pomembno pri večjih operacijah.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih med 0 in 18 let)

Pri zdravljenju krvavitev se odmerjanje pri otrocih ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih bolnikih. Pri preprečevanju krvavitev pri otrocih, mlajših od šest let, priporočamo odmerke od 20 do 50 i.e. na kg telesne mase, 3- do 4-krat tedensko. Dajanje zdravila ADVATE pri otrocih (intravensko) je enaka kot dajanje zdravila pri odraslih. Za pogosto infundiranje pripravkov faktorja VIII bo morda potreben centralni venski dostop (CVAD).

Zaradi zmanjšanega injekcijskega volumna zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml, je na voljo manj časa za ukrepanje v primeru pojava preobčutljivostnih reakcij med injiciranjem. Zato je med injiciranjem zdravila ADVATE, rekonstituiranega v 2 ml, potrebna previdnost, zlasti pri otrocih.

Kako uporabljati zdravilo ADVATE

Zdravilo ADVATE bolniku običajno injicira v veno (intravensko) zdravnik ali medicinska sestra. Tudi sami si lahko date zdravilo ADVATE z injekcijo oziroma vam jo da kdo drug, vendar šele po ustreznem usposabljanju. Podrobna navodila za samoinjiciranje zdravila so podana ob koncu teh navodil.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ADVATE, kot bi smeli

Pri uporabi zdravila ADVATE natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če injicirate večji odmerek zdravila ADVATE, kot je priporočeno, čimprej obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ADVATE

Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z naslednjo predvideno injekcijo in naslednje odmerke jemljite, kot je predpisal vaš zdravnik.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ADVATE

Ne prenehajte uporabljati zdravila ADVATE, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo **hude, nenadne alergijske (anafilaktične) reakcije**, morate injiciranje zdravila **nemudoma ustaviti**. Če imate katerega od naslednjih zgodnjih simptomov alergijske reakcije, **takoj pokličite svojega zdravnika**:

- izpuščaj, koprivnica, urtike, srbenje po vsem telesu,
- otekanje ustnic in jezika,
- težko dihanje, piskanje v pljučih, tiščanje v prsih,

- splošno slabo počutje,
- omotica in izguba zavesti.

Hudi simptomi, na primer težave z dihanjem in (skorajšen) padec v nezavest pa zahtevajo takojšnje urgentno zdravljenje.

Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Zaviralci faktorja VIII (pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII).

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Glavobol in zvišana telesna temperatura.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
Zaviralci faktorja VIII (pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni)), omotica, gripa, omedlevica, nenormalen srčni ritem, rdeče in srbeče bulice na koži, neugodje v prsih, modrica na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, srbenje, povečano potenje, neobičajen okus v ustih, navali vročine, migrene, motnje spomina, mrzlica, driska, slabost, bruhanje, težko dihanje, vnetje žrela, okužba limfatičnega žilja, bela koža, vnetje očesa, izpuščaji, prekomerno potenje, otekanje stopal in nog, zmanjšan odstotek rdečih krvničk, povečano število določene vrste belih krvničk (monocitov) in bolečine v zgornjem delu trebuha oziroma spodnjem delu prsi.

V zvezi s kirurškimi posegi

S katetrom povezane okužbe, zmanjšano število rdečih krvničk, otekanje okončin in sklepov, podaljšano krvavenje po odstranitvi drena, znižana koncentracija faktorja VIII in pooperativna podplutba.

V zvezi s centralnim venskim dostopom (CVAD)

s katetrom povezane okužbe, sistemska okužba in lokalni krvni strdek na mestu katetra.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Smrtno nevarne reakcije (anafilaksija) in druge alergijske reakcije (preobčutljivost), splošne težave (utrujenost, pomanjkanje energije).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

Razen nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih in zapletov, povezanih s katetrom, v kliničnih raziskavah niso opazili starostno specifičnih razlik v neželenih učinkih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ADVATE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

V času roka uporabnosti lahko pretisni omot z zdravilom shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C), in sicer enkrat za največ šest mesecev. V tem primeru se rok uporabe zdravila izteče na koncu tega šestmesečnega obdobja ali po preteku roka uporabnosti, natisnjene na pretisnem omotu z zdravilom, kar se zgodi prej. Na škatlo zdravila zapišite konec šestmesečnega obdobja shranjevanja pri sobni temperaturi. Po shranjevanju pri sobni temperaturi zdravila več ne smete vrniti v hladilnik.

Pretisni omot z zdravilom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ta izdelek je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.

Ko se prašek popolnoma raztopi, zdravilo nemudoma uporabite.

Zdravila po raztopitvi ne shranjujte v hladilniku.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADVATE

- Učinkovina je oktokog alfa (humani koagulacijski faktor VIII, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA). Ena viala s praškom nominalno vsebuje 250, 500, 1000 ali 1500 i.e. oktokoga alfa.
- Pomožne snovi so manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 in glutation (reduciran).

Viala z vehiklom: 2 ml sterilne vode za injekcije.

Izgled zdravila ADVATE in vsebina pakiranja

Zdravilo ADVATE je bel do belkast drobljiv prašek.

Po pripravi je raztopina bistra in brezbarvna in ne vsebuje vidnih tujih delcev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Dunaj
Avstrija
Tel: +800 66838470
e-pošta: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV

Lietuva
Takeda, UAB

Tel/Tél: +32 2 464 06 11
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 Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

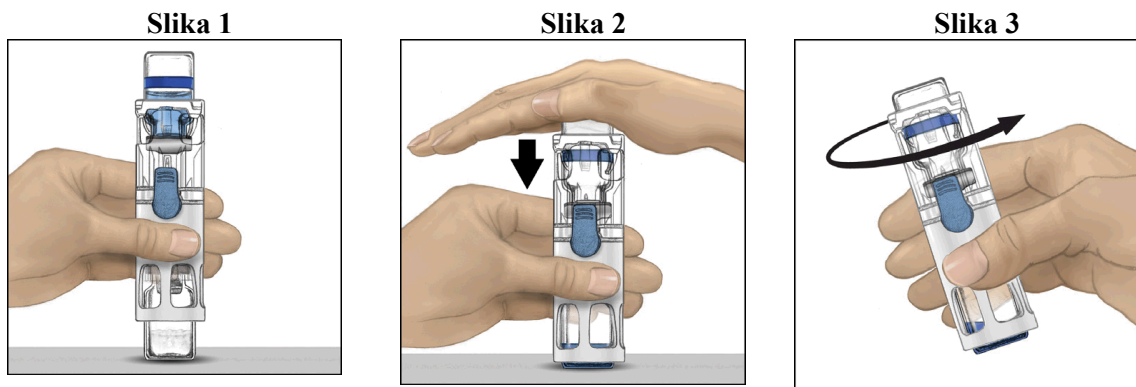
Navodila za pripravo in uporabo

Zdravila ADVATE ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli.

Močno priporočamo, da ob vsakem injiciranju zdravila ADVATE zabeležite ime in serijsko številko zdravila.

Navodila za rekonstitucijo

- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
 - Zdravila ne uporabite, če pokrovček ni popolnoma zapečaten na pretisnem omotu.
 - Raztopine po pripravi ne shranjujte v hladilniku.
1. Če je zdravilo še vedno shranjeno v hladilniku, iz hladilnika vzemite zapečaten pretisni omot (vsebuje viali s praškom in vehiklom, ki sta že sestavljeni v sistem za rekonstitucijo) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
 2. Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
 3. Odprite pakiranje zdravila ADVATE tako, da odlepate pokrov. Sistem BAXJECT III vzemite iz pretisnega omota.
 4. Zdravilo ADVATE položite na ravno površino tako, da je viala z vehiklom zgoraj (slika 1). Viala z vehiklom ima modro črto. Modrega pokrovčka ne smete sneti do koraka z navodilom za odstranitev.
 5. Z eno roko primite zdravilo ADVATE v sistemu BAXJECT III, z drugo roko pa odločno potisnite na vialo z vehiklom, da se sistem stisne in vehikel začne teči v vialo z zdravilom ADVATE (slika 2). Sistem mora ostati v pokončnem položaju, dokler se ne pretoči vsa tekočina.
 6. Preverite, ali je iztekla vsa vsebina vial z vehiklom. Vsebino sistema previdno zvrtnite, da se vsebina raztopi. Prepričajte se, da se je prašek ADVATE popolnoma raztopil, sicer ne bo vsa rekonstituirana raztopina prešla skozi filter v sistemu. Prašek se hitro raztaplja (ponavadi prej kot v 1 minuti). Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez tujih delcev.



Navodila za injiciranje

Pri dajanju zdravila je treba uporabiti aseptično tehniko.

Pri dajanju uporabljamo brizgo s sistemom luer-lock.

Pomembno opozorilo:

- Injekcije si ne smete dati, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista posebej izurila za to.
 - Pripravljeno raztopino morate pred uporabo skrbno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana (raztopina mora biti bistra in brezbarvna in ne sme vsebovati tujih delcev).
 - Zdravila ADVATE ne smete uporabiti, če raztopina ni popolnoma bistra ali če zdravilo ni popolnoma raztopljeno.
1. Snemite modri pokrovček s sistema BAXJECT III. **Pri tem ne smete posesati zraka v brizgo.** Postavite brizgo na BAXJECT III.
 2. Obrnite sistem narobe (viala z rekonstituirano raztopino naj bo na vrhu). Posesajte rekonstituirano raztopino v brizgo s počasnim vlečenjem bata nazaj.
 3. Snemite brizgo.
 4. Priključite iglo v obliki metuljčka na brizgo. Rekonstituirano raztopino injicirajte v veno. Injicirajte jo počasi, s hitrostjo, ki naj bo odvisna od bolnikovega počutja, vendar ne sme preseči 10 ml na minuto (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
 5. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu s predpisi.

 Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravljenje po potrebi

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl) v ustreznem časovnem obdobju. Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila morata biti prilagojena kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V nekaterih okoliščinah (npr. ob prisotnosti majhnih titrov zaviralca) so lahko potrebni večji odmerki od tistih, ki jih izračunamo s pomočjo enačbe.

Stopnja krvavitve/Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)/Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico oziroma krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki jo kaže bolečina, ne ustavi oziroma dokler se ne začne celjenje.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Injekcije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur (8 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let) 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarna krvavitev	60 – 100	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 12 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler ne mine ogroženost.
Kirurški poseg		
<i>Manjši,</i> vključno z izdrtjem zoba	30 – 60	Na vsakih 24 ur (12 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), najmanj en dan, dokler se ne začne celjenje.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred in po operaciji)	Injekcije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur (6 do 24 ur za bolnike, mlajše od 6 let), dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30% do 60% (i.e./dl).