

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 250 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 50 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravimvormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioone k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Naatrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbrid ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseeritud urtikaaria, peavalu,

nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE[®] t saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgtasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgtasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikjuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiatest, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfat manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniiniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofiilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejal, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemi järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidelt (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhisesse farmakokineetilisesse analüüsidesse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5...12 aastat), noorukid

(vanus 12...18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle 18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Tabel 3 ADVATE farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus < 1%) vanusegruppide järgi					
Näitaja (keskmine ± standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C _{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poolväärtusaeg (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimaalne kontsentratsioon plasmast pärast infusiooni (RÜ/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Keskmine toimimisaeg (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Jaotusruumala püsiolekus (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Kliirens (ml/kg·h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (redutseeritud).

Lahusti:
steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 5 ml lahusti viaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 5 ml lahusti viaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II)
- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blistris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri viaal ja 5 ml lahusti viaal on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

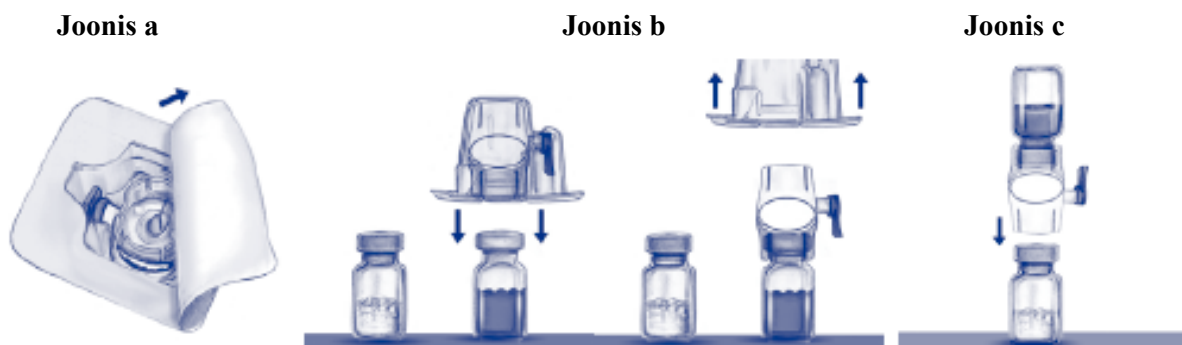
Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine seadmega BAXJECT II

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
- Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
- Tuleb järgida aseptikanõudeid:

1. Kui prepraati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korkid.
4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid rikkumise märke.
6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

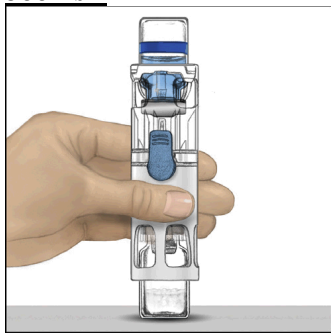


Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

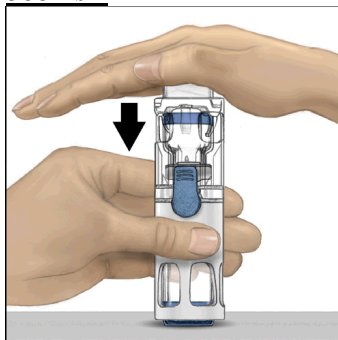
- Mitte kasutada, kui kate ei ole blisteri peal tihedalt suletud.

1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

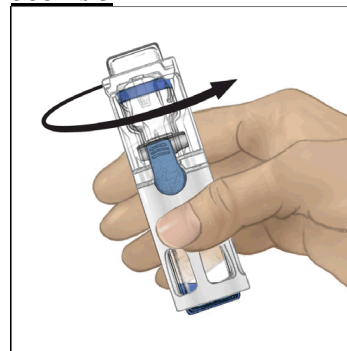
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II/BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 500 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 100 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravimvormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioone k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Natrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbriga ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseerinud urtikaaria, peavalu,

nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgetasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgetasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikjuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiatest, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.

ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfat manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofiilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejale, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 \pm 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemi järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induksioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhisesse farmakokineetilisesse analüüsisse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5...12 aastat), noorukid (vanus 12...18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C_{\max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmas pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{\max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{\max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (redutseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 5 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüül-kummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 5 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).
- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri viaal ja 5 ml lahustiviaal on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

Igas pakendis on pulbri viaal, 5 ml lahustiviaal (mõlemad viaalid on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül-kummikorgiga) ja süsteem pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahus tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

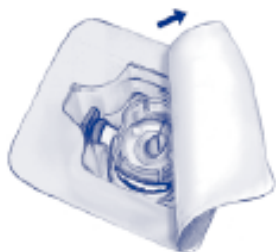
Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

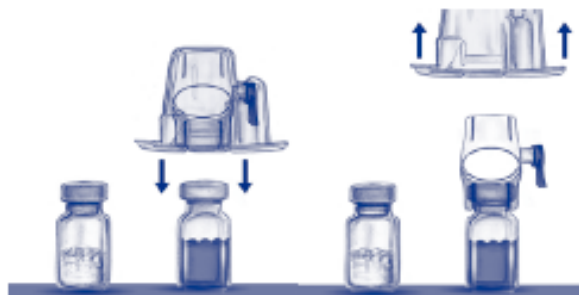
Lahustamine

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
 - Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 - Tuleb järgida aseptikanõudeid:
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
 4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
 5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
 7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
 8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



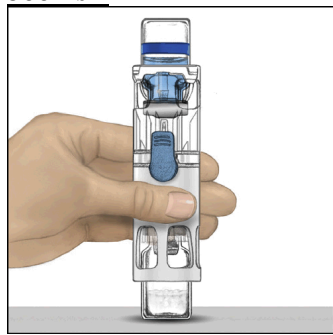
Joonis c



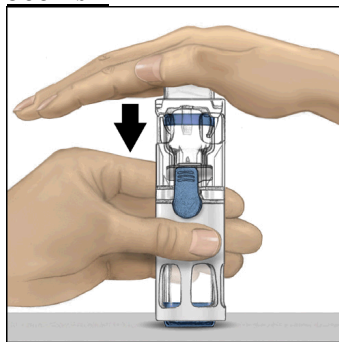
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

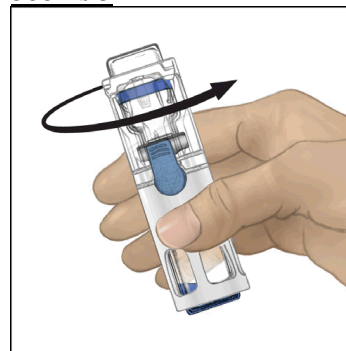
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/002

EU/1/03/271/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 1000 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 200 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravivormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järeelvalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioone k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Natrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbrid ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseeritud urtikaaria, peavalu,

nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgetasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgetasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikjuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiatest, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfat manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejal, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemi järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhisesse farmakokineetilisesse analüüsisse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5...12 aastat), noorukid (vanus 12...18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C_{\max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmas pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{\max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{\max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (redutseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 5 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 5 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).
- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri viaal ja 5 ml lahustiviaal on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahus tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

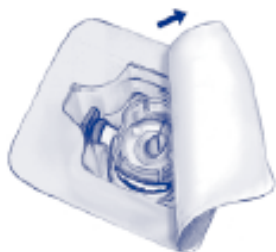
- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine BAXJECT II seadmega

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
- Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
- Tuleb järgida aseptikanõudeid:

1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



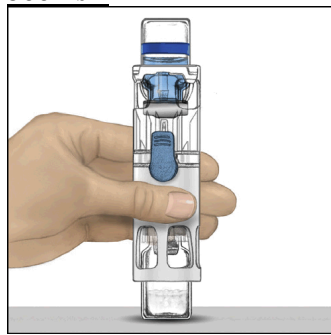
Joonis c



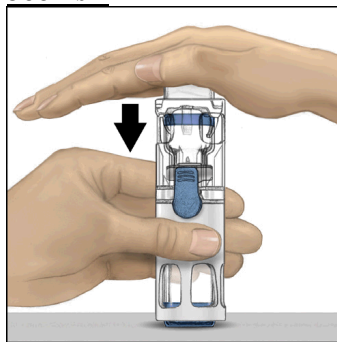
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blistrist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

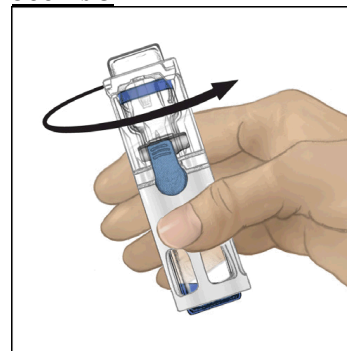
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/003

EU/1/03/271/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 1500 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 300 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravivormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhiseks veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioone k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Natrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbriga ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseeritud urtikaaria, peavalu,

nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgtasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgtasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikjuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiatest, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.

ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfat manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofiilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejal, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 \pm 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemi järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhisesse farmakokineetilisesse analüüsisse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5...12 aastat), noorukid (vanus 12...18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C_{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmas pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (redutseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 5 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 5 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).
- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri viaal ja 5 ml lahustiviaal on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahus tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

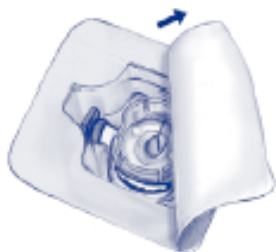
- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine BAXJECT II seadmega

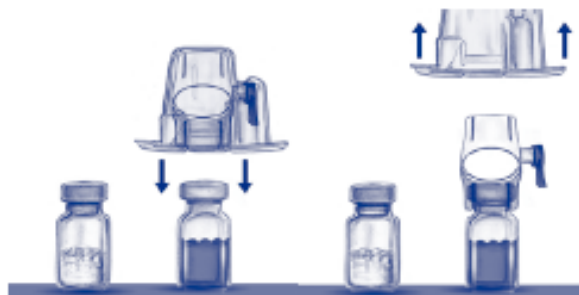
- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
- Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
- Tuleb järgida aseptikanõudeid:

1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



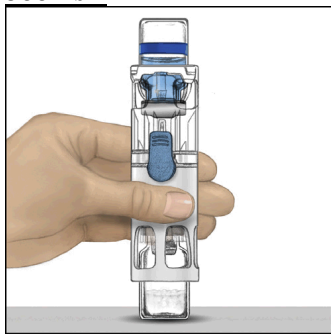
Joonis c



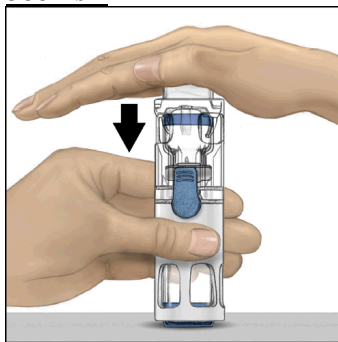
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

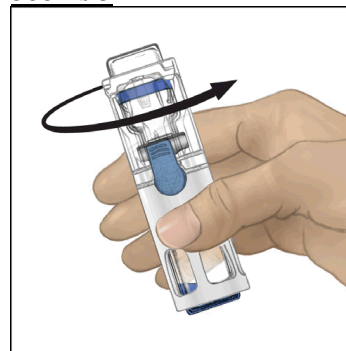
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/004

EU/1/03/271/014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 2000 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 400 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravivormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitud VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioone k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Natrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbriga ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseeritud urtikaaria, peavalu,

nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgetasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgetasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikjuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiast, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfat manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniiniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejale, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemi järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhisesse farmakokineetilisesse analüüsisse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5...12 aastat), noorukid (vanus 12...18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C_{\max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmas pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{\max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{\max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (redutseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 5 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 5 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).
- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri viaal ja 5 ml lahustiviaal on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahus tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

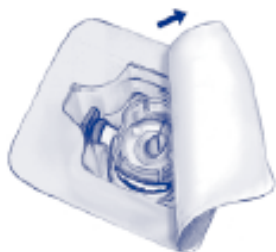
- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine BAXJECT II seadmega

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
- Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
- Tuleb järgida aseptikanõudeid:

1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



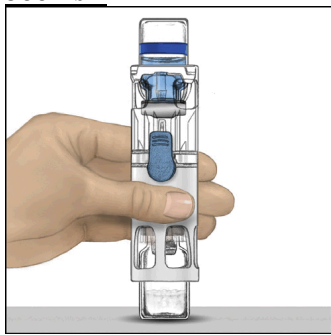
Joonis c



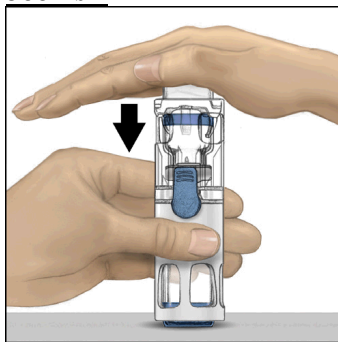
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

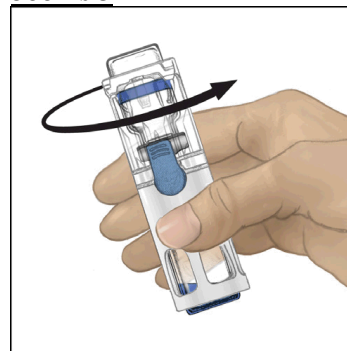
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/005

EU/1/03/271/015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 3000 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 600 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravivormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioone k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Natrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbriga ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseerinud urtikaaria, peavalu,

nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgetasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgetasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikjuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiatest, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfat manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniiniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejal, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemi järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhisesse farmakokineetilisesse analüüsisse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5...12 aastat), noorukid (vanus 12...18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C _{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmas pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (reduitseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi vial välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri vial kui ka 5 ml lahustivial on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri vial, 5 ml lahustivial ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).
- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri vial ja 5 ml lahustivial on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahus tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

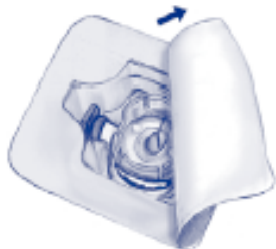
- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine BAXJECT II seadmega

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
- Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
- Tuleb järgida aseptikanõudeid:

1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



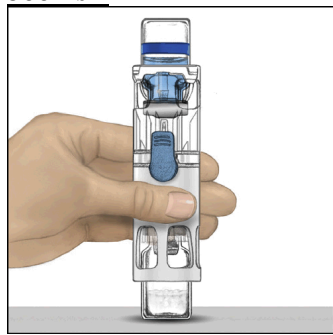
Joonis c



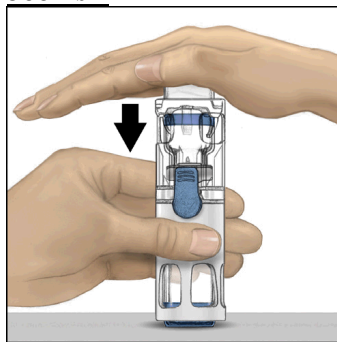
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

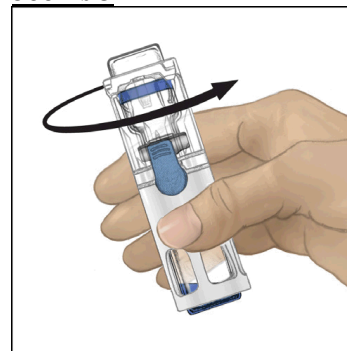
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/006

EU/1/03/271/016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 250 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 125 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravimvormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®] tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Kuna 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste maht väheneb, siis ülitundlikkuse reaktsioonide ilmnemisel on vähem reageerimisaega süste lõpetamiseks. Seetõttu peab olema 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste ajal ettevaatlik, eriti laste puhul.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse

raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

ADVATE valesti manustamine

2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE valesti manustamine (intraarteriaalselt või paravenoosselt) võib põhjustada mõõdukaid lühiajalisi süstekoha reaktsioone, nagu hematoomide teke ja erüteem.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioonid k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Naatrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbri ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktsiooniuuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseerinud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgetasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgetasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikujuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiast, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfa manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejale, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemiga järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidelt (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhistesse farmakokineetilistesse analüüsidesse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5... 12 aastat), noorukid (vanus 12... 18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle 18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Tabel 3 ADVATE farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $< 1\%$) vanusegruppide järgi					
Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C _{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmast pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Lokaalse tolerantsi uuring küülikutel näitas, et 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE't talutakse pärast intravenooset manustamist hästi. Pärast intraarteriaalset ja paravenooset manustamist täheldati vähest mööduvat punetust manustamiskohal. Histopatoloogiliselt ei täheldatud siiski ühtki korreleeruvat muutust, mis kinnitab selle leiu mööduvat iseloomu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (reduktseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 2 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 2 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).

- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri vial ja 2 ml lahustivial on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

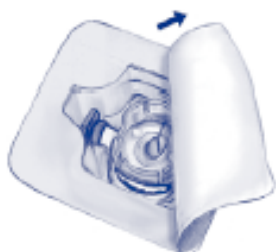
- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine BAXJECT II seadmega

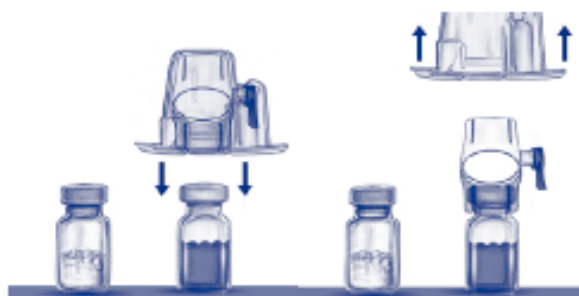
- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
- Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
- Tuleb järgida aseptikanõudeid:

1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustivial ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustivial jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri vialli (joonis c).
8. Keerutada vialli ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



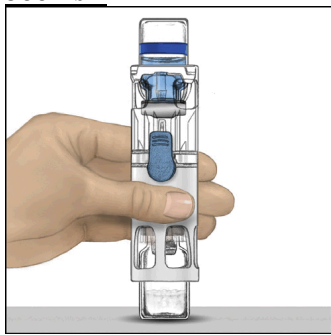
Joonis c



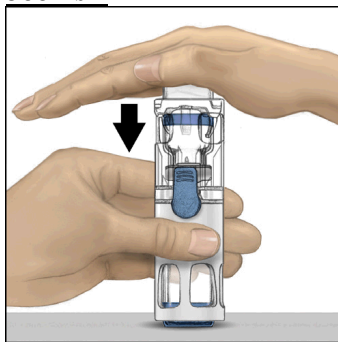
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blistrist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

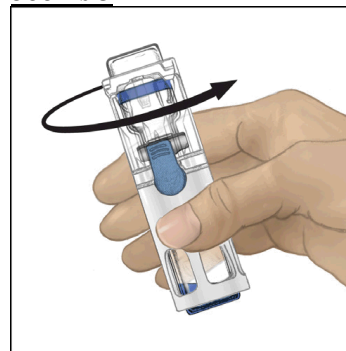
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 500 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 250 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravimvormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Kuna 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste maht väheneb, siis ülitundlikkuse reaktsioonide ilmnemisel on vähem reageerimisaega süste lõpetamiseks. Seetõttu peab olema 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste ajal ettevaatlik, eriti laste puhul.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse

raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

ADVATE valesti manustamine

2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE valesti manustamine (intraarteriaalselt või paravenoosselt) võib põhjustada mõõdukaid lühiajalisi süstekoha reaktsioone, nagu hematoomide teke ja erüteem.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioonid k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Naatrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbri ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktsiooniuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemuse raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseerinud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgtasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgtasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikujuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiast, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfa manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofiilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejale, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemiga järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidelt (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhistesse farmakokineetilistesse analüüsidesse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5... 12 aastat), noorukid (vanus 12... 18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle 18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Tabel 3 ADVATE farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $< 1\%$) vanusegruppide järgi					
Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C _{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmast pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Lokaalse tolerantsi uuring küülikutel näitas, et 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE't talutakse pärast intravenooset manustamist hästi. Pärast intraarteriaalset ja paravenooset manustamist täheldati vähest mööduvat punetust manustamiskohal. Histopatoloogiliselt ei täheldatud siiski ühtki korreleeruvat muutust, mis kinnitab selle leiu mööduvat iseloomu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (reduktseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 2 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 2 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).

- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri vial ja 2 ml lahustivial on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

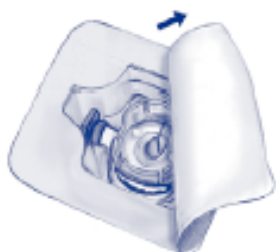
Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

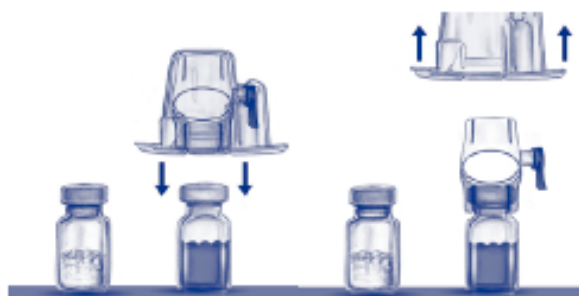
Lahustamine BAXJECT II seadmega

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
 - Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 - Tuleb järgida aseptikanõudeid:
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
 4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
 5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
 7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri vialali (joonis c).
 8. Keerutada vialali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



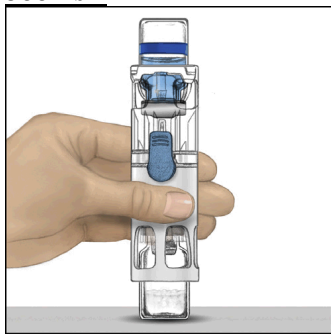
Joonis c



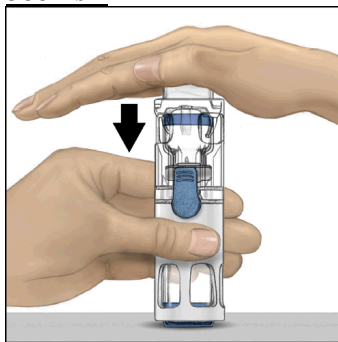
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

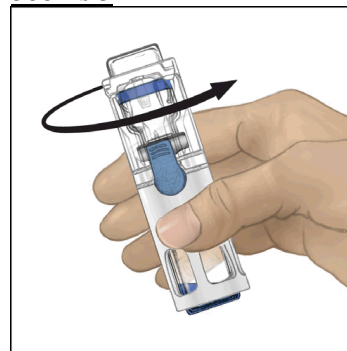
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 1000 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 500 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravivormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järeelvalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitud VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®] tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Kuna 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste maht väheneb, siis ülitundlikkuse reaktsioonide ilmnemisel on vähem reageerimisaega süste lõpetamiseks. Seetõttu peab olema 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste ajal ettevaatlik, eriti laste puhul.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse

raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

ADVATE valesti manustamine

2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE valesti manustamine (intraarteriaalselt või paravenoosselt) võib põhjustada mõõdukaid lühiajalisi süstekoha reaktsioone, nagu hematoomide teke ja erüteem.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioonid k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Natrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivalt panna kirja preparaadi nime ja partii numbri ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktsiooniuuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseerinud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgtasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgtasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikujuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiast, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappesest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfa manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejale, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemiga järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidelt (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhistesse farmakokineetilistesse analüüsidesse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5... 12 aastat), noorukid (vanus 12... 18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle 18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Tabel 3 ADVATE farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $< 1\%$) vanusegruppide järgi					
Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C _{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmast pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Lokaalse tolerantsi uuring küülikutel näitas, et 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE't talutakse pärast intravenooset manustamist hästi. Pärast intraarteriaalset ja paravenooset manustamist täheldati vähest mööduvat punetust manustamiskohal. Histopatoloogiliselt ei täheldatud siiski ühtki korreleeruvat muutust, mis kinnitab selle leiu mööduvat iseloomu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (reduktseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 2 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 2 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).

- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri vial ja 2 ml lahustivial on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

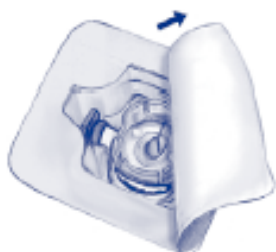
Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamine BAXJECT II seadmega

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
 - Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 - Tuleb järgida aseptikanõudeid:
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
 4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
 5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
 7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustivial ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustivial jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri vialli (joonis c).
 8. Keerutada vialli ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



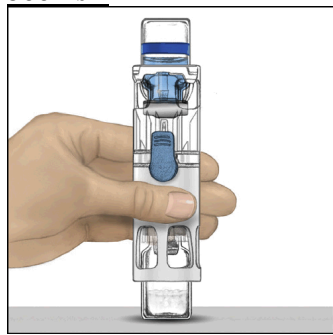
Joonis c



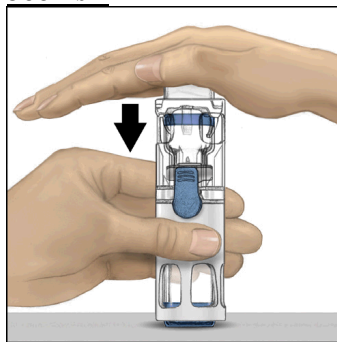
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

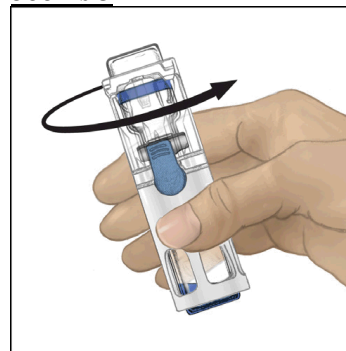
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/009

EU/1/03/271/019

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 1500 RÜ oktokog alfat, rekombinantset inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit. ADVATE sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 750 RÜ ml kohta inimese VIII (rDNA) hüübimisfaktorit, oktokog alfat.

Tugevus (toimeühikud) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeentesti abil. ADVATE spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4520...11 300 RÜ valgu mg kohta.

Oktokog alfa (inimese hüübimisfaktor VIII (rDNA)) on 2332 aminohappega puhastatud proteiin.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudest (CHO).

Valmistatud ilma mistahes (eksogeense) inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta rakukultuuri protsessi, puhastamisele või lõplikku ravivormi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Ravimpreparaat sisaldab 0,45 mmol naatriumi (10 mg) viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuste ravi ja profülaktika A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). ADVATE on näidustatud kasutamiseks kõikidel vanuserühmadel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ADVATE'ga peab alustama arsti järelevalve all, kellel on hemofiilia ravis kogemusi ning anafülaksia korral tuleb alustada taaselustamisega kohe.

Annustamine

Annustamine ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

VIII hüübimisfaktori ühikute arv on toodud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis põhinevad VIII hüübimisfaktori preparaatidele esitatud MTO standardil. VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas on toodud kas protsendina (suhe normiväärtusesse inimese plasmas) või RÜ-des (vastavalt VIII hüübimisfaktori rahvusvahelisele standardile).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) vastab VIII hüübimisfaktori sisaldusele 1 ml normaalse inimese plasmas.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine baseerub empiirilisel leiul, et VIII hüübimisfaktori 1 RÜ kehakaalu kg kohta suurendab plasma VIII hüübimisfaktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus arvutatakse järgmise valemi järgi:

$$\text{Vajalik ühikute (RÜ) arv} = \text{kehakaal (kg)} \times \text{soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (\%)} \times 0,5$$

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit 1 saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral:

Tabel 1 Annustamisjuhised veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral		
Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Ravikuuri käigus on korduvate injektsioonide annuse ja sageduse määramisel soovitatav lähtuda VIII plasmafaktori sisaldusest. Eriti ulatuslike operatsioonide puhul on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine VIII plasmafaktori aktiivsuse määramise teel. Erinevatel patsientidel võib olla erinev vastus VIII hüübimisfaktori manustamisele, mille tulemusena on erinevad VIII hüübimisfaktori sisalduse suurenemine *in vivo* ja poolväärtusajad.

Profülaktika

Veritsuse pikaajaliseks profülaktikaks raskekujulise A-hemofilia patsientidel on VIII hüübimisfaktori tavaline annus 20...40 RÜ kehakaalu kg kohta 2...3-päevase manustamisintervalliga.

Lapsed

Manustamine ravi vajadusel laste puhul (0 kuni 18 eluaastat) ei erine täiskasvanud patsientidest. Alla 6-aastaste patsientide puhul on profülaktiliseks raviks soovituslik annus 20 kuni 50 RÜ faktor VIII kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas.

Manustamisviis

ADVATE[®]t tuleb manustada veenitee kaudu. Kui manustajaks ei ole tervishoiutöötaja, peab manustaja saama asjakohase koolituse.

Manustamise kiirus peab olema patsiendile sobiv, maksimaalne kiirus 10 ml/min. Pärast lahustamist on lahus selge, värvitu, võõrosakesteta ja pH-ga 6,7 kuni 7,3.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud abiainetete või hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaksia, on ADVATE puhul esinenud. Preparaat sisaldab väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite ilmnemise korral tuleb patsiendil soovitada preparaadi manustamine koheselt lõpetada ning võtta ühendust arstiga. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest, sealhulgas nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada standardseid meditsiinilisi šoki ravivõtteid.

Kuna 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste maht väheneb, siis ülitundlikkuse reaktsioonide ilmnemisel on vähem reageerimisaega süste lõpetamiseks. Seetõttu peab olema 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE süste ajal ettevaatlik, eriti laste puhul.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse

raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

ADVATE valesti manustamine

2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE valesti manustamine (intraarteriaalselt või paravenoosselt) võib põhjustada mõõdukaid lühiajalisi süstekoha reaktsioone, nagu hematoomide teke ja erüteem.

Kateetriga seotud ravikomplikatsioonid

Kui keskne veeniabivahend (CVAD) on vajalik, siis tuleb võtta arvesse CVAD-ga seotud komplikatsioonid k.a. lokaalseid infektsioone, bakterieemiat ning kateetri asukoha tromboosi.

Abiainetega seotud asjaolud

Naatrium

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Soovitame tungivaltpanna kirja preparaadi nime ja partii numbri ADVATE igal kasutuskorral, et säilitada seos patsiendi ja ravimpreparaadi partii vahel.

Lapsed

Loetletud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ADVATE'ga ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel ei ole VIII hüübimisfaktoriga reproduktsiooniuuringud läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puudub faktor VIII kasutamise kogemus raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit kasutada raseduse ja rinnaga toitmise ajal ainult kindla näidustuse olemasolul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ADVATE kliinilistes uuringutes osales 418 uuritavat, kellel esines vähemalt üks kõrvaltoime ADVATE'le ning kokku 93 kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade teke (inhibiitorid), peavalu ja palavik.

Ülitundlikkus või allergilised reaktsioonid (mille hulka võivad kuuluda angioödeem, põletus- ja torkimistunne infusioonikohas, külmavärinad, kuumalained, generaliseerinud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, torkimine, oksendamine, vilisev hingamine) on harvaesinevad ja võivad mõnel juhul areneda tõsiseks anafülaksiaks (sealhulgas šokk).

Täheldada võib antikehade teket hiire ja/või hamstri proteiini suhtes koos sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidega.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADVATE-ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Vastureaktsioonide tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes. Tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (OSK ja soovituslik termin).

Esinemissagedust hinnati järgmisi kriteeriume kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Aeg-ajalt
	Larüngiit	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP) ^d Väga sage (PUP) ^d
	Lümfangiit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt
	Mälu halvenemine	Aeg-ajalt
	Värin	Aeg-ajalt
	Minestus	Aeg-ajalt
	Migreen	Aeg-ajalt
	Maitsehäire	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmapõletik	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt
	Kuumad hood	Aeg-ajalt
	Kahvatus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus (ADR) kliinilistes uuringutes ja vabatahtlikes aruannetes		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus^a
Seedetrakti häired	Diarröa	Aeg-ajalt
	Valu ülakõhus	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
	Valu rinnus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne rinnus	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Hematoom veresoone punktsioonikohas	Aeg-ajalt
	Väsimus	Teadmata
	Reaktsioon süstekohas	Teadmata
	Haiglane olek	Teadmata
Uuringud	Monotsüütide arvu tõus	Aeg-ajalt
	VIII hüübimisfaktori taseme langus ^b	Aeg-ajalt
	Hematokriti langus	Aeg-ajalt
	Laboratoorse uuringu ebanormaalne tulemus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne tüsistus	Aeg-ajalt
	Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
	Reaktsioon protseduurikohal	Aeg-ajalt

- a) Arvutused põhinevad ADVATE't saanud patsientide üldarvul (418).
- b) VIII hüübimisfaktori taseme ootamatu langus ilmnis ühel patsiendil operatsioonijärgse ADVATE püsiinfusiooni ajal (10...14. operatsioonijärgne päev). Hemostaas püsis kogu selle perioodi vältel ning nii VIII plasmafaktori sisalduse kui kliirensi väärtuse tase taastusid 15ndaks operatsioonijärgseks päevaks. VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite määramise testid, mis tehti pärast püsiinfusiooni lõppu ja uuringu lõppedes, andsid negatiivse vastuse.
- c) ADR on selgitatud allolevas osas.
- d) Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = previously treated patients, varem ravitud patsiendid, PUP = previously untreated patients, varem ravimata patsiendid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tootmisprotsessi jääkidele iseloomulikud ADR-d

229-st ravitud patsiendist, keda hinnati Hiina hamstri munasarja (CHO) rakuproteiini antikehade suhtes, ilmnis kolmel tiitrite statistiliselt oluline tõusutendents ning neljal püsivad või ajutised kõrgetasemed ja ühel patsiendil olid mõlemad, kuid puudusid kliinilised sümptomid. 229-st ravitud patsiendist, keda hinnati hiire IgGa antikehade suhtes, ilmnis 10-l statistiliselt oluline tõusutendents ja kahel püsivad või ajutised kõrgetasemed ning ühel patsiendil olid mõlemad. Neljal neist patsientidest esines korduvatel kokkupuudetel uuringuravimiga üksikujuhtudel nõgestõbe, sügelust, löövet ja eosinofiilide taseme vähest tõusu.

Ülitundlikkus

Allergilist tüüpi reaktsioonide alla kuulub anafülaksia; teateid on ka pearinglusest, paresteesiast, lööbest, punetusest, näopaistetusest, urtikaariast ja kihelusest.

Pediaatriline elanikkond

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ADR vanusespetsiifilisi eripärasid v.a. inhibiitorite kujunemine varem ravimata pediaatrilistel patsientidel (PUP) ja kateetriga seotud komplikatsioonide puhul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisnähtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antihemorraagilised ained, verehüübimisfaktor VIII.
ATC-kood: B02BD02.

VIII hüübimisfaktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (faktor VIII ja von Willebrandi faktor), millel on erinev füsioloogiline funktsioon. ADVATE sisaldab rekombinantset hüübimisfaktorit VIII (oktokog alfa), glükoproteiini, mis on bioloogiliselt sarnane plasmast pärinevale faktor VIII glükoproteiinile.

Oktokog alfa on glükoproteiin, mis koosneb 2332 aminohappest ligikaudse molekulmassiga 280 kD. Kui oktokog alfa manustatakse hemofiiliaga patsientidele, seondub faktor VIII patsiendi vereringes endogeense von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud faktor VIII on aktiveeritud IX faktori kofaktor, mis kiirendab X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud faktor X muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda tromb. A-hemofilia on sooga seonduv pärilik verehüübimishäire, mis on tingitud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse vähenemisest ning põhjustab profuusset veritsust liigestesse, lihastesse või siseelunditesse, kas spontaanselt või juhusliku/kirurgilise trauma tagajärjel. Asendusravi viib VIII hüübimisfaktori taseme tõusuni plasmas, võimaldades seeläbi VIII hüübimisfaktori puudulikkust ja soodumust veritsusele ajutiselt korrigeerida.

Kogutud on andmeid immunoloogilise tolerantsuse võimalikkusest (ITI) inhibiitoritega patsientidel. PUP-uuringu alauuringus nr 060103 dokumenteeriti ITI-ravi 11-l PUP juhul. Koostati retrospektiivne tabel-ülevaade 30 uuringus osalenud lapse ITI kohta (uuringus nr 060703). Mittesekkuvas prospektiivses registriuuringus (PASS-INT-004) dokumenteeriti ITI 44 lapseas ja täiskasvanud uuringus osalejale, kellest 36 said ITI-ravi. Andmete kohaselt on immunoloogilist tolerantsust võimalik saavutada.

Uuringus 60201 võrreldi kahte pikaajalist profülaktilist raviskeemi 53-l eelneva ravita patsiendil: individualiseeritud farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (20...80 RÜ VIII hüübimisfaktorit kehakaalu kg kohta intervallidega 72 ± 6 tundi, $n = 23$) standardse profülaktilise annustamisrežiimiga (20...40 RÜ/kg iga 48 ± 6 tunni jooksul, $n=30$). Farmakokineetilist reguleeritud annustamisrežiimi (spetsiifilise valemiga järgi) kasutati eesmärgiga säilitada VIII hüübimisfaktorit annustamisvahelise 72 tunnise perioodi jooksul tasemel $\geq 1\%$. Uuringu andmed näitavad, et need kaks profülaktilist annustamisrežiimi on veritsemise vähendamise osas võrreldavad.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ADVATE-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel on A-hemofiilia (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), pediaatriliste uuringute programmide „Immunoloogilise tolerantsi induktsioon (ITI) A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus), kellel on tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid” ja „veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiilia-ga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudus)” alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kõik ADVATE farmakokineetika uuringud on läbi viidud eelnevalt ravitud patsientidega, kellel esines raske kuni mõõdukalt raske A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 2\%$). Plasmaproovide analüüs teostati kesklaboris, kasutades üheastmelist hüübimistesti.

Kokku saadi 195lt raske A-hemofiiliaga patsientidelt (VIII hüübimisfaktori algväärtus $\leq 1\%$) farmakokineetilised näitajad, mis kaasati protokollipõhistesse farmakokineetilistesse analüüsidesse. Farmakokineetiliste näitajate kokkuvõtteks kasutati nende analüüside kategooriaid väikelapsed (vanus 1 kuud... 2 aastat), lapsed (vanus 2... 5 aastat), vanemad lapsed (vanus 5... 12 aastat), noorukid (vanus 12... 18 aastat) ja täiskasvanud (vanus üle 18 aasta); vanus määrati patsiendi vanuse järgi farmakokineetilise infusiooni ajal.

Tabel 3 ADVATE farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte raske A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori algväärtus $< 1\%$) vanusegruppide järgi					
Näitaja (keskmine \pm standardhälve)	Väikelapsed (n=5)	Lapsed (n=30)	Vanemad lapsed (n=18)	Noorukid (n=33)	Täiskasvanud (n=109)
Kogu AUC (RÜ*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Kohandatud taseme astmeline tõus C _{max} i juures (RÜ/dl RÜ/kg kohta) ^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
Poolväärtusaeg (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
Maksimaalne kontsentratsioon plasmast pärast infusiooni (RÜ/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
Keskmine toimimisaeg (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
Jaotusruumala püsiolekus (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
Kliirens (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Arvutatud kui (C_{max} – VIII hüübimisfaktori algväärtus) jagatud annusega RÜ/kg-s, kus C_{max} on infusioonijärgne VIII hüübimisfaktori maksimaalne näit.

ADVATE ohutus ja hemostaatiline efektiivsus on laste puhul sarnane täiskasvanutel tuvastatud ohutuse ja efektiivsusega. Kohandatud taseme tõus ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli lastel (alla 6-aastased) umbes 20% madalam kui täiskasvanutel, mis võib olla seotud nooremate patsientide teadaolevalt suurema plasmamahuga kg kehakaalu kohta.

Hetkel puuduvad ADVATE farmakokineetilised andmed eelneva ravita patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, kroonilise toksilisuse, lokaalse toksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Lokaalse tolerantsi uuring küülikutel näitas, et 2 ml steriilses süstevees lahjendatud ADVATE't talutakse pärast intravenooset manustamist hästi. Pärast intraarteriaalset ja paravenooset manustamist täheldati vähest mööduvat punetust manustamiskohal. Histopatoloogiliselt ei täheldatud siiski ühtki korreleeruvat muutust, mis kinnitab selle leiu mööduvat iseloomu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
naatriumkloriid
histidiin
trehaloos
kaltsiumkloriid
trometamool
polüsorbaat 80
glutatioon (reduktseeritud).

Lahusti:

steriilne süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite või lahustitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahuse valmistamise järel tuleks mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes preparaat manustada kohe pärast valmistamist. Siiski, keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on 25 °C juures näidatud 3 tunni vältel.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib seda ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). 6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

ADVATE koos seadmega BAXJECT II: hoida ravimi viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

ADVATE süsteemis BAXJECT III: hoida suletud blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nii pulbri viaal kui ka 2 ml lahustiviaal on I tüüpi klaasist ja suletud klorobutüül- või bromobutüülkummikorgiga. Ravim on saadaval ühes järgmistest komplektidest:

- ADVATE koos seadmega BAXJECT II: igas pakendis on pulbri viaal, 2 ml lahustiviaal ja seade pulbri lahustamiseks (BAXJECT II).

- ADVATE süsteemis BAXJECT III: igas pakendis on suletud blisteris kasutusvalmis süsteem BAXJECT III (pulbri vial ja 2 ml lahustivial on lahustamiseks eelnevalt süsteemiga kokku pandud).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ADVATE manustatakse veeni pärast pulbri lahustamist.

Lahustatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja/või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

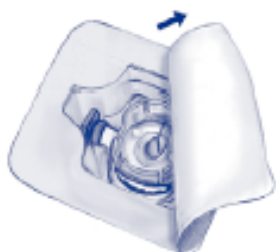
Lahust ei tohi kasutada, kui see on hägune või selles on tahkeid osakesi.

- Manustamiseks on vaja luer-lock süstalt.
- Manustada kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
- Pärast lahustamist mitte hoida preparaati külmkapis.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

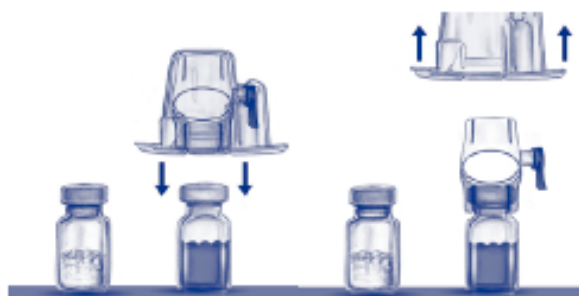
Lahustamine BAXJECT II seadmega

- Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja seadet pulbri lahustamiseks.
 - Mitte kasutada BAXJECT II seadet, kui selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 - Tuleb järgida aseptikanõudeid:
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
 4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
 5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
 7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri vialali (joonis c).
 8. Keerutada vialali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.

Joonis a



Joonis b



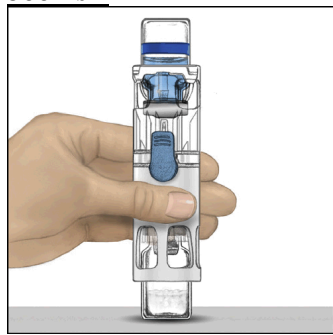
Joonis c



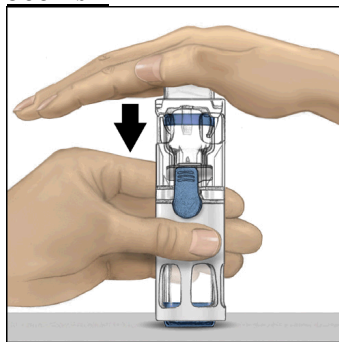
Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

- Mitte kasutada, kui kate ei ole blistri peal tihedalt suletud.
- 1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
- 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
- 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
- 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
- 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

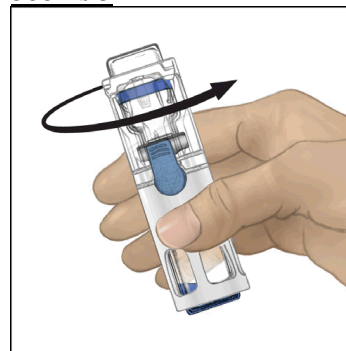
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Manustamine

Tuleb järgida aseptikanõudeid

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab. Kasutada tohib vaid läbipaistvat ja värvitut lahust.

1. Eemaldada BAXJECT II / BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitada libliknõel süstla külge. Süstida lahus veeni. Lahus tuleb manustada aeglaselt, manustamiskiirus kohandada vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. Pulsisagedust mõõdetakse enne ADVATE manustamist ja selle ajal. Kui tekib märgatav pulsi kiirenemine, vähendatakse manustamise kiirust või katkestatakse see ajutiselt, mis tavaliselt viib sümptomite kohese kadumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/010

EU/1/03/271/020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 50 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 250 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEESI (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 50 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 500 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri vial ja 5 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

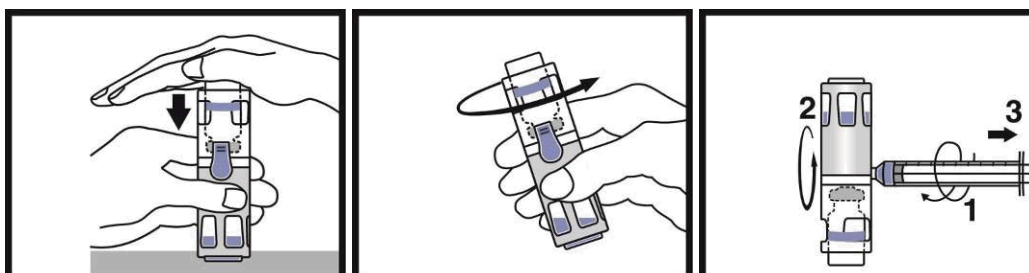
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADVATE 250

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS LAHUSTIVIAALIL
SÜSTEVEESI (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 100 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 500 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ oktokog alfat.

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 100 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 500 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/012

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri viaal ja 5 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

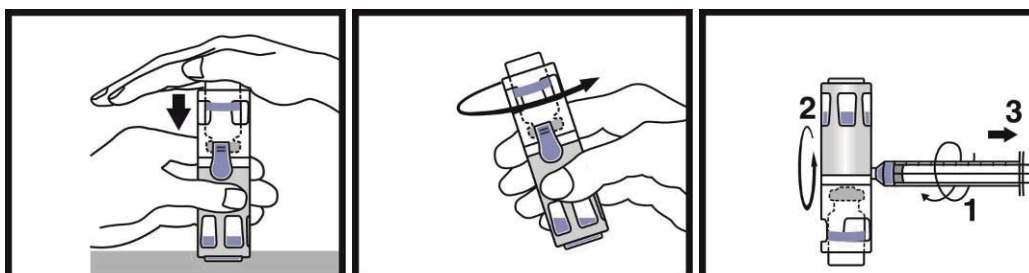
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADVATE 500

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 200 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 1000 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II seade.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/003

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 200 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 3000 RÜ oktokog alfat ja viaal 5 ml steriilse süsteveega eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/013

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri vial ja 5 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

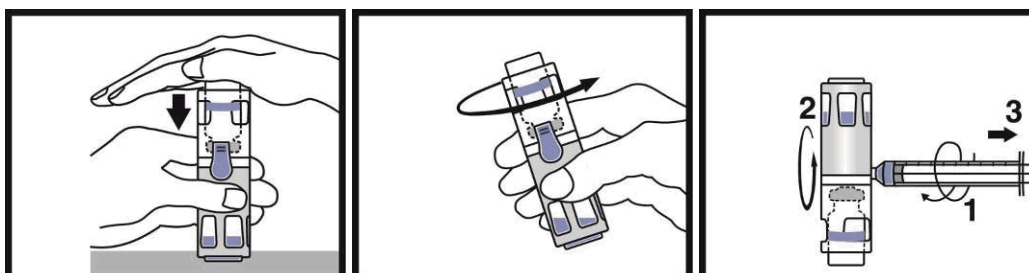
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADVATE 1000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVESI (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 300 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 500 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/004

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1500 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 300 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 1500 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/014

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri vial ja 5 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

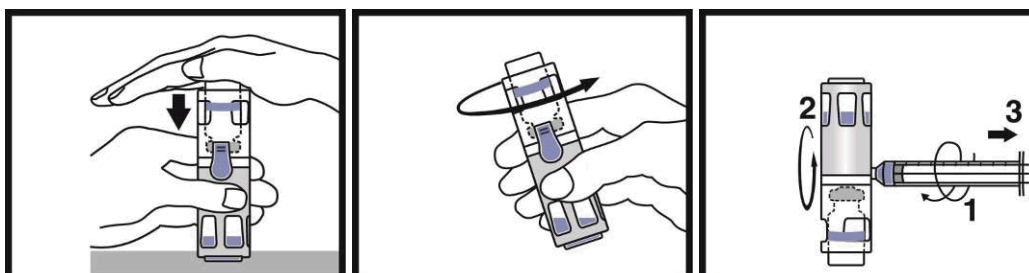
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1500

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 2000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 400 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 2000 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2000 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 2000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 400 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 2000 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/015

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri viaal ja 5 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 2000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

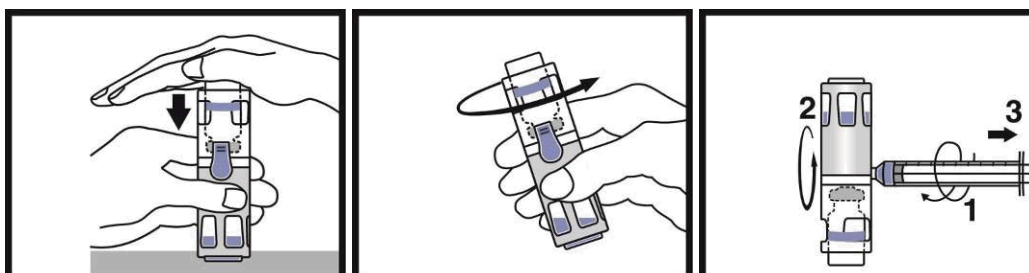
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 2000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 3000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 600 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 3000 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT II süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/006

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3000 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 3000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 600 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 3000 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 5 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/016

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri vial ja 5 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 3000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

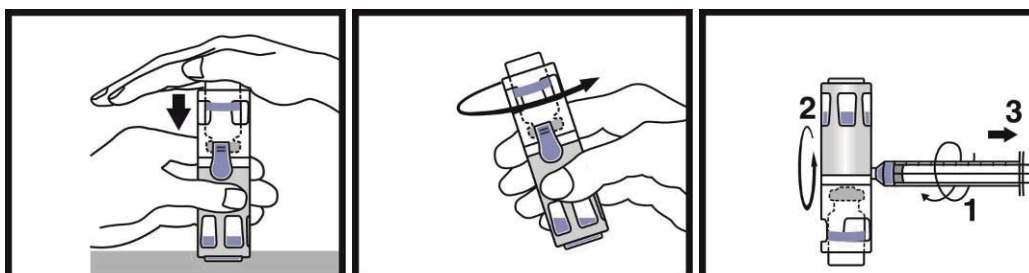
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 3000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 125 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 250 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/007

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 125 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 250 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/017

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri viaal ja 2 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 250

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

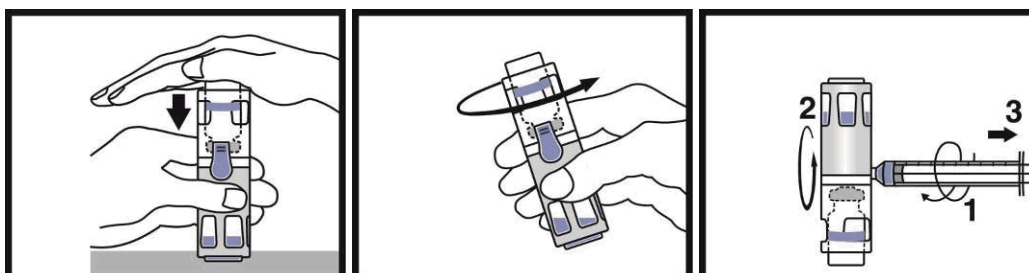
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 250

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 250 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 500 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/008

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 250 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 500 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/018

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri viaal ja 2 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 500

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

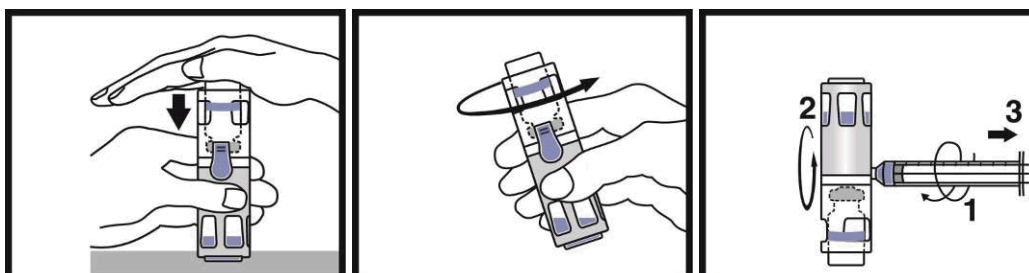
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 500

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 500 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 1000 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, 1 BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/009

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1000 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 500 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 1000 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/019

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri viaal ja 2 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

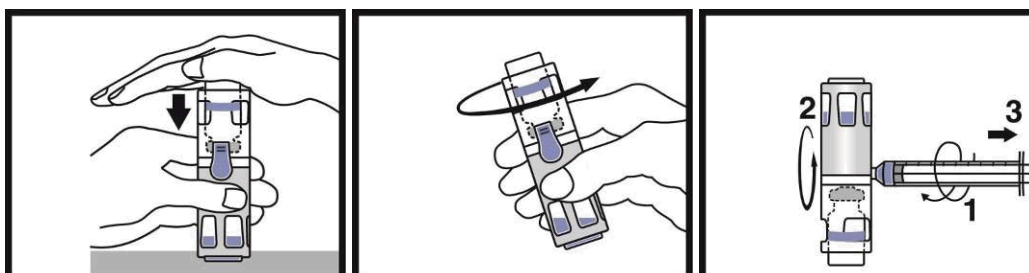
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT II SEADE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 750 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 1500 RÜ oktokog alfat, 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, 1BAXJECT II süsteem.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/010

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber.
oktokog alfa
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1500 RÜ oktokog alfat

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT II SEADE)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1500 RÜ oktokog alfat, pärast lahustamist u 750 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80, glutatioon (reduktseeritud).
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Sisu: 1 viaal 1500 RÜ oktokog alfat ja 1 viaal 2 ml steriilse süsteveega, eelnevalt kokku pandud BAXJECT III süsteemis.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Lahustamise järel intravenoosne.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
6-kuulise toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:
Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Pärast lahustamist kasutada kohe või 3 tunni jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordse kuni 6-kuulise perioodi vältel.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/271/020

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADVATE 1500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL

BLISTERI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti.
oktokog alfa

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Intravenoosne kasutus pärast lahustamist.
Kasutada kohe või kolme tunni jooksul pärast lahustamist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri viaal ja 2 ml lahus, mis on eelnevalt kokku pandud BAXJEXT III süsteemis.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS ON BLISTERITEL VÕI RIBADEL
KOMPLEKTI SILT (BAXJEXT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1500

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Takeda Manufacturing Austria AG

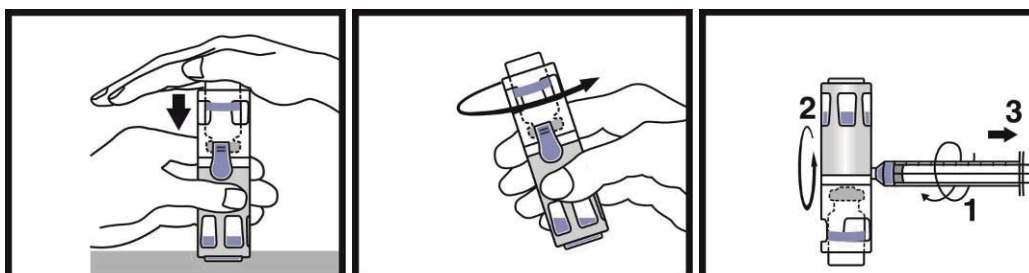
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

ADVATE 1500

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEVEE ETIKETT (BAXJECT III SÜSTEEM)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Steriilne süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber ja lahusti

oktokog alfa (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist
3. Kuidas ADVATE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADVATE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse

ADVATE sisaldab toimeainet oktokog alfat, inimese VIII hüübimisfaktorit, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Faktor VIII aitab verel hüübida ja veritsust peatada. A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori vaegus) see puudub või ei toimi nagu peaks.

ADVATE't kasutatakse veritsuste ennetamiseks ja raviks A-hemofiilia (pärilik veritsemise häire, mida põhjustab VIII hüübimisfaktori vaegus) kõigi vanuserühma patsientidel.

ADVATE on kogu tootmisprotsessi ulatuses valmistatud ilma inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta.

2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist

ADVATE't ei tohi kasutada:

- kui te olete allergiline oktokog alfa või ravimi mõne muu koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6)
- kui olete allergiline hiire või hamstri valkude suhtes

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ADVATE kasutamist pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstile, kui teid on varem faktor VIII preparaatidega ravitud, eriti juhul, kui teil on tekkinud inhibiitorid, kuna sel juhul võib olla suurem risk nende taastekkeks. Inhibiitorid on faktor VIII vastased blokeerivad anti kehad, mis vähendavad ADVATE mõju veritsuse ennetamisel või kontrollimisel. Inhibiitorite teke on A-hemofiilia teadaolev tüsistus. Kui ADVATE manustamisel teie veritsus ei peatu, pöörduge kohe oma arsti poole.

On harvaesinev risk, et teil tekib anafülaktiline reaktsioon (äkki tekkiv tõsine allergiline reaktsioon) ADVATE suhtes. Te peaksite olema tähelepanelik allergiliste reaktsioonide varajaste nähtude suhtes, nagu nahalööve, nõgestõbi, kublud, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskus, vilisev hingamine, pigistustunne rindkeres, üldine halb enesetunne ja pearinglus. Need sümptomid võivad olla anafülaktilise šoki esmasteks nähtudeks, millele võivad järgneda tugev pearinglus, teadvuskadu ja tugev hingamisraskus.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe ravimi süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Raskekujulised sümptomid, kaasa arvatud hingamisraskus ja (peaaegu) minestus, vajavad kohest arstiabi.

VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitoritega patsiendid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite teke suhtes hoolikalt. Kui ADVATE raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Lapsed ja noorukid

Nimetatud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele (alates 0 kuni 18 eluaastat).

Muud ravimid ja ADVATE

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

ADVATE sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ADVATE't kasutada

ADVATE ravi alustatakse A-hemofiilia ravis kogenud arsti poolt.

Teie arst arvutab teile ADVATE annuse (rahvusvahelistes ühikutes e RÜ), sõltuvalt teie seisundist ja kehast ning kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus sõltub sellest, kui hästi ADVATE toimib. Tavaliselt on ADVATE asendusravi eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse profülaktika

Tavaline annus on 20...40 RÜ oktokog alfata kehakaalu kilogrammi kohta, mis manustatakse iga 2...3-päeva järel. Mõnel juhul (eriti noorematel patsientidel) võib siiski osutada vajalikuks sagedasem süstimine või suuremate annuste kasutamine.

Veritsuse ravi

Oktokog alfa annus arvutatakse sõltuvalt teie kehamassist ja soovitatavast faktor VIII tasemest. Soovitatav faktor VIII tase sõltub veritsuse raskusest ja asukohast.

Annus (RÜ) = kehakaal (kg) x soovitatav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (% normiväärtusest) x 0,5

Kui teil on tunne, et ADVATE toime ei ole piisav, rääkige sellest arstile.

Arst teeb vajalikud laborianalüüsid veendumaks, et VIII hüübimisfaktori tase on piisav. See on eriti oluline suure mahuga operatsiooni korral.

Kasutamine lastel ja noorukitel (alates 0 kuni 18 eluaastat)

Veritsuse ravimisel ei erine laste puhul annustamine täiskasvanutest. Veritsuse ennetamiseks alla 6-aastastel lastel on soovitatav annus 20 kuni 50 RÜ kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas. ADVATE manustamine lastele (intravenoosselt) ei erine manustamisest täiskasvanutele. Keskne veeniabivahend (CVAD) võib osutada vajalikuks, et võimaldada sagedasi VIII hüübimisfaktori infusioone.

Kuidas ADVATE't manustatakse

ADVATE süstitakse tavaliselt veeni teie arsti või õe poolt. Ka teie ise või mõni teine isik võib ADVATE't manustada, kuid vaid pärast vastava väljaõppe saamist. Täpne juhend, kuidas ravimit ise manustada on toodud infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADVATE't rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ADVATE't alati nii, nagu arst on määranud. Kui te pole endas kindel, rääkige arstiga. Kui olete ADVATE't rohkem süstinud kui ette nähtud, teatage sellest võimalikult kiiresti arstile.

Kui te unustate ADVATE't kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral manustamata. Manustage järgmine annus ja seejärel jätkake ravimi kasutamist nagu arsti on soovitanud.

Kui te lõpetate ADVATE kasutamise

Ärge lõpetage ADVATE kasutamist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui tekivad **rasked, ootamatud allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid**, tuleb süstimine **kohe katkestada. Te peate kohe arsti poole pöörduma** juhul, kui teil on mõni järgnevatest allergilise reaktsiooni varastest sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublud, üldine sügelus,
- huulte ja keele turse,
- hingamisraskused, vilistav hingamine, pigistustunne rinnas,
- üldine halb enesetunne
- pearinglus ja teadvuse kaotus.

Raskekujulised sümptomid, sh hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kohest arstiabi.

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui 1-l kasutajal 10-st); samas kui patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), võivad inhibiitorid tekkida aeg-ajalt (vähem kui 1-l kasutajal 100-st). Sel juhul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb enam kui 1-l kasutajal 10-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (lastel, keda varem VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravitud ei ole)

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 10-st)

Peavalu ja palavik

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 100-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem VIII hüübimisfaktoriga ravitud (vähemalt 150 päeva jooksul)), pearinglus, gripp, minestus, ebatavalised südamelöögid, punased sügelevad punnid nahal, ebamugavustunne rinnus, verevalum süstekohas, reaktsioon süstekohas, sügelus, suurenenud higistamine, ebatavaline maitse suus, kuumad hood, migreen, mälu halvenemine, külmavärinad, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hingeldus, kurguvalu, lümfisoonete põletik, naha kahvatus, silmapõletik, lööbed, ülemäärane higistamine, jalalabade ja säärtede paistetus, punaste vereliblede protsendi langus, teatud tüüpi valgete vereliblede (monotsüüdid) tõus ning ülakõhuvalu ja valu rindkere alaosas.

Operatsiooniga seotud

kateetriga seotud põletik, punaste vereliblede arvu vähenemine, jäsemete ja liigeste turse, pikaajaline veritsus pärast dreeni eemaldamist, VIII hüübimisfaktori taseme langus ja operatsioonijärgne verevalum.

Keskse veeniabivahendiga seotud (CVAD)

kateetriga seotud põletik, süsteemne infektsioon, lokaalne verehüübimine kateetri asukohas.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (olemasolevate andmete alusel ei ole esinemissagedust võimalik hinnata)

potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia) ja teised allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), üldised häired (väsimus, energia puudumine).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Peale inhibiitorite tekke varem mitteravitud lapspatsientidel ja kateetriga seotud tüsistuste ei täheldatud kliinilistes uuringutes vanusepõhist erinevust kõrvaltoimetes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt V lisa), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või süveneb või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

5. Kuidas ADVATE't säilitada

Hoidkt seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte hoida sügavkülmas.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib pulbrivialli ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). Sellisel juhul lõpeb ravimi kõlblikkusaeg 6-kuulise perioodi lõpus või ravimi vialile märgitud kõlblikkusajal, olenevalt sellest, kumb enne kätte jõuab. Toatemperatuuril säilitamise 6-kuulise perioodi lõpukuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

Hoida vial välispakendis, valguse eest kaitstult.

See preparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus hävitage nõetekohaselt. Manustage preparaat otsekohe pärast pulbri täielikku lahustumist.

Ärge hoidke valmistatud lahust külmkapis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADVATE sisaldab

- Toimeaine on oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Igas pulbrivialis on nominaalselt 250, 500, 1000, 1500, 2000 või 3000 RÜ oktokog alfat.
- Abiained on mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80 ja glutatioon (reduktseeritud).

Lahustivial: 5 ml steriilne süstevesi.

Kuidas ADVATE välja näeb ja pakendi sisu

ADVATE valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Pärast lahustamist on lahus läbipaistev ja värvitu ega sisalda võõrosakesi.

Igas pakendis sisaldub ka lahustamisvahend (BAXJECT II).

Müügiloa hoidja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Tel: +800 66838470
e-post: medinfoEMEA@takeda.com

Tootjad:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy

Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.


Valmistamise ja manustamise juhend

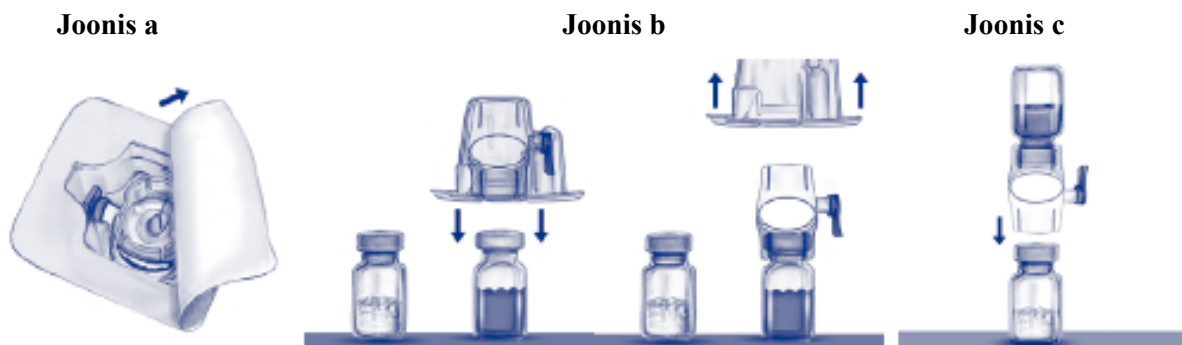
Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptikanõudeid

Kasutage ainult steriilset süstevett ning lahuse valmistamise vahendit, mis on igas ADVATE pakendis kaasas. ADVATE't ei tohi segada teiste ravimite või lahustitega.

On rangelt soovitatav panna kirja ravimi nimi ja partii number ADVATE igal kasutuskorral,

Lahuse valmistamise juhend

- Ärge kasutage pärast pakendile ja etiketile märgitud kõlblikkusaja lõppu.
 - Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke, agu näidatud sümbolil: .
 - Pärast lahuse valmistamist ei tohi lahust hoida külmkapis.
1. Kui prepraati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
 4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
 5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastteravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
 7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastteravik läbi ADVATE pulbri viali kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
 8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.



Süstimise juhend

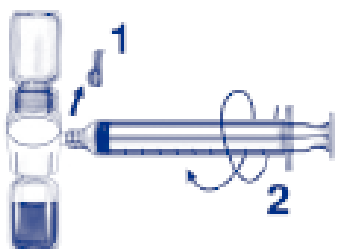
Manustamiseks peab kasutama luer-lock süstalt.

Tähtis märkus:

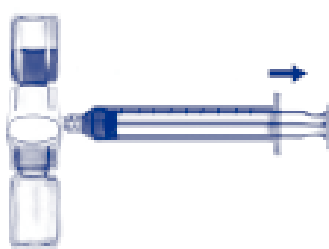
- Ärge üritage ravimit ise manustada, kui te ei ole saanud oma arstilt või õelt vastavat väljaõpet.
- Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema selge, värvitu ja ei tohi sisaldada võõrosakesi).
- Ärge kasutage ADVATE't, kui lahus ei ole täiesti selge või kui pulber ei ole täielikult lahustunud.

1. Eemaldada BAXJECT II sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II (joonis d).
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse (joonis e).
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitage libliknõel süstla külge ja süstige valmislahus veeni. Lahust tuleb manustada aeglaselt, vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
5. Kasutamata lahus hävitada nõetekohaselt.

Joonis d



Joonis e



Järgnev teave on ainult tervishoutöötajatele:

Ravimine nõudlusel

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit saab kasutada annustamisjuhiseks veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral.

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohhtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 2000 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 3000 IU süstelahuse pulber ja lahusti

oktokog alfa (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist
3. Kuidas ADVATE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADVATE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse

ADVATE sisaldab toimeainet oktokog alfat, inimese VIII hüübimisfaktorit, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Faktor VIII aitab verel hüübida ja veritsust peatada. A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori vaegus) see puudub või ei toimi nagu peaks.

ADVATE't kasutatakse veritsuste ennetamiseks ja raviks A-hemofiilia (pärilik veritsemise häire, mida põhjustab VIII hüübimisfaktori vaegus) kõigi vanuserühma patsientidel.

ADVATE on kogu tootmisprotsessi ulatuses valmistatud ilma inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta.

2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist

ADVATE't ei tohi kasutada:

- kui te olete allergiline oktokog alfa või ravimi mõne muu koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6)
- kui olete allergiline hiire või hamstri valkude suhtes

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ADVATE kasutamist pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstile, kui teid on varem faktor VIII preparaatidega ravitud, eriti juhul, kui teil on tekkinud inhibiitorid, kuna sel juhul võib olla suurem risk nende taastekkeks. Inhibiitorid on faktor VIII vastased blokeerivad anti kehad, mis vähendavad ADVATE mõju veritsuse ennetamisel või kontrollimisel. Inhibiitorite teke on A-hemofiilia teadaolev tüsistus. Kui ADVATE manustamisel teie veritsus ei peatu, pöörduge kohe oma arsti poole.

On harvaesinev risk, et teil tekib anafülaktiline reaktsioon (äkki tekkiv tõsine allergiline reaktsioon) ADVATE suhtes. Te peaksite olema tähelepanelik allergiliste reaktsioonide varajaste nähtude suhtes, nagu nahalööve, nõgestõbi, kublud, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskus, vilisev hingamine, pigistustunne rindkeres, üldine halb enesetunne ja pearinglus. Need sümptomid võivad olla anafülaktilise šoki esmasteks nähtudeks, millele võivad järgneda tugev pearinglus, teadvuskadu ja tugev hingamisraskus.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe ravimi süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Raskekujulised sümptomid, kaasa arvatud hingamisraskus ja (peaaegu) minestus, vajavad kohest arstiabi.

VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitoritega patsiendid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite teke suhtes hoolikalt. Kui ADVATE raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Lapsed ja noorukid

Nimetatud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele (alates 0 kuni 18 eluaastat).

Muud ravimid ja ADVATE

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

ADVATE sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ADVATE't kasutada

ADVATE ravi alustatakse A-hemofiilia ravis kogenud arsti poolt.

Teie arst arvutab teile ADVATE annuse (rahvusvahelistes ühikutes e RÜ), sõltuvalt teie seisundist ja kehast ning kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus sõltub sellest, kui hästi ADVATE toimib. Tavaliselt on ADVATE asendusravi eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse profülaktika

Tavaline annus on 20...40 RÜ oktokog alfata kehakaalu kilogrammi kohta, mis manustatakse iga 2...3-päeva järel. Mõnel juhul (eriti noorematel patsientidel) võib siiski osutada vajalikuks sagedasem süstimine või suuremate annuste kasutamine.

Veritsuse ravi

Oktoog alfata annus arvutatakse sõltuvalt teie kehakaalust ja soovitatavast faktor VIII tasemest. Soovitatav faktor VIII tase sõltub veritsuse raskusest ja asukohast.

Annus (RÜ) = kehakaal (kg) x soovitatav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (% normiväärtusest) x 0,5

Kui teil on tunne, et ADVATE toime ei ole piisav, rääkige sellest arstile.

Arst teeb vajalikud laborianalüüsid veendumaks, et VIII hüübimisfaktori tase on piisav. See on eriti oluline suure mahuga operatsiooni korral.

Kasutamine lastel ja noorukitel (alates 0 kuni 18 eluaastat)

Veritsuse ravimisel ei erine laste puhul annustamine täiskasvanutest. Veritsuse ennetamiseks alla 6-aastastel lastel on soovitatav annus 20 kuni 50 RÜ kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas. ADVATE manustamine lastele (intravenoosselt) ei erine manustamisest täiskasvanutele. Kesknäärveeniabivahend (CVAD) võib osutada vajalikuks, et võimaldada sagedasi VIII hüübimisfaktori infusioone.

Kuidas ADVATE't manustatakse

ADVATE süstitakse tavaliselt veeni teie arsti või õe poolt. Ka teie ise või mõni teine isik võib ADVATE't manustada, kuid vaid pärast vastava väljaõppe saamist. Täpne juhend, kuidas ravimit ise manustada on toodud infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADVATE't rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ADVATE't alati nii, nagu arst on määranud. Kui te pole endas kindel, rääkige arstiga. Kui olete ADVATE't rohkem süstinud kui ette nähtud, teatage sellest võimalikult kiiresti arstile.

Kui te unustate ADVATE't kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral manustamata. Manustage järgmine annus ja seejärel jätkake ravimi kasutamist nagu arsti on soovitanud.

Kui te lõpetate ADVATE kasutamise

Ärge lõpetage ADVATE kasutamist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui tekivad **rasked, ootamatud allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid**, tuleb süstimine **kohe katkestada**. Te peate **kohe arsti poole pöörduma** juhul, kui teil on mõni järgnevatest allergilise reaktsiooni varastest sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublud, üldine sügelus,
- huulte ja keele turse,
- hingamisraskused, vilistav hingamine, pigistustunne rinnas,
- üldine halb enesetunne
- pearinglus ja teadvuse kaotus.

Raskekujulised sümptomid, sh hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kohest arstiabi.

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui 1-l kasutajal 10-st); samas kui patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), võivad inhibiitorid tekkida aeg-ajalt (vähem kui 1-l kasutajal 100-st). Sel juhtul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhtul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb enam kui 1-l kasutajal 10-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (lastel, keda varem VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravitud ei ole)

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 10-st)

Peavalu ja palavik

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 100-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem VIII hüübimisfaktoriga ravitud (vähemalt 150 päeva jooksul)), pearinglus, gripp, minestus, ebatavalised südamelöögid, punased sügelevad punnid nahal, ebamugavustunne rinnus, verevalum süstekohas, reaktsioon süstekohas, sügelus, suurenenud higistamine, ebatavaline maitse suus, kuumad hood, migreen, mälu halvenemine, külmavärinad, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hingeldus, kurguvalu, lümfisoonete põletik, naha kahvatus, silmapõletik, lööbed, ülemäärane higistamine, jalalabade ja säärtede paistetus, punaste vereliblede protsendi langus, teatud tüüpi valgete vereliblede (monotsüüdid) tõus ning ülakõhuvalu ja valu rindkere alaosas.

Operatsiooniga seotud

kateetriga seotud põletik, punaste vereliblede arvu vähenemine, jäsemete ja liigeste turse, pikaajaline veritsus pärast dreeni eemaldamist, VIII hüübimisfaktori taseme langus ja operatsioonijärgne verevalum.

Keskse veeniabivahendiga seotud (CVAD)

kateetriga seotud põletik, süsteemne infektsioon, lokaalne verehüübimine kateetri asukohas.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (olemasolevate andmete alusel ei ole esinemissagedust võimalik hinnata)

potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia) ja teised allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), üldised häired (väsimus, energia puudumine).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Peale inhibiitorite tekke varem mitteravitud lapspatsientidel ja kateetriga seotud tüsistuste ei täheldatud kliinilistes uuringutes vanusepõhist erinevust kõrvaltoimetes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või süveneb või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

5. Kuidas ADVATE't säilitada

Hoidkt seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte hoida sügavkülmas.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib ravimiga blistrit ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). Sellisel juhul lõpeb ravimi kõlblikkusaeg 6-kuulise perioodi lõpus või blistrile märgitud kõlblikkusajal, olenevalt sellest, kumb enne kätte jõuab. Toatemperatuuril säilitamise 6-kuulise perioodi lõpukuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

Hoidaravimiga blistrit välispakendis, valguse eest kaitstult.

See preparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus hävitage nõetekohaselt. Manustage preparaat otsekohe pärast pulbri täielikku lahustumist.

Ärge hoidke valmistatud lahust külmkapis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADVATE sisaldab

- Toimeaine on oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Igas pulbrivialis on nominaalselt 250, 500, 1000, 1500, 2000 või 3000 RÜ oktokog alfat.
- Abiained on mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80 ja glutatioon (reduktseeritud).

Lahustivial: 5 ml steriilne süstevesi.

Kuidas ADVATE välja näeb ja pakendi sisu

ADVATE valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Pärast lahustamist on lahus läbipaistev ja värvitu ega sisalda võõrosakesi.

Müügiloa hoidja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Tel: +800 66838470
e-post: medinfoEMEA@takeda.com

Tootjad:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

Tel.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

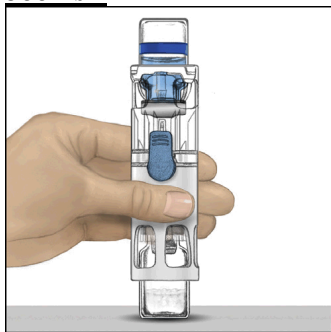
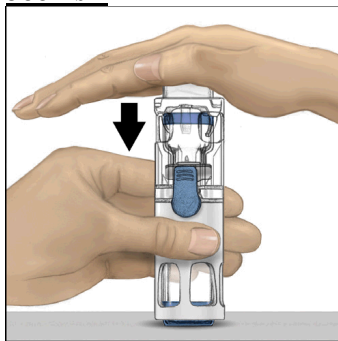
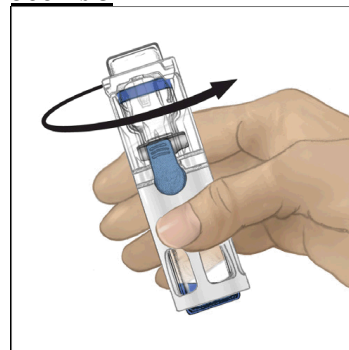
Valmistamise ja manustamise juhend

ADVATE't ei tohi segada teiste ravimite või lahustitega.

On rangelt soovitatav panna kirja ravimi nimi ja partii number ADVATE igal kasutuskorral,

Lahuse valmistamise juhend

- Ärge kasutage pärast pakendile ja etiketile märgitud kõlblikkusaja lõppu.
 - Mitte kasutada, kui kate ei ole blisteri peal tihedalt suletud.
 - Pärast lahuse valmistamist ei tohi lahust hoida külmkapis.
1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

Joonis 1**Joonis 2****Joonis 3**

Süstimise juhend

Manustamisel tuleb järgida aseptikanõudeid.

Manustamiseks peab kasutama luer-lock süstalt.

Tähtis märkus:

- Ärge üritage ravimit ise manustada, kui te ei ole saanud oma arstilt või õelt vastavat väljaõpet.
 - Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema selge, värvitu ja ei tohi sisaldada võõrosakesi).
 - Ärge kasutage ADVATE't, kui lahus ei ole täiesti selge või kui pulber ei ole täielikult lahustunud.
1. Eemaldada BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT III.
 2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
 3. Eemaldada süstal.
 4. Kinnitage libliknõel süstla külge ja süstige valmislahus veeni. Lahust tuleb manustada aeglaselt, vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
 5. Kasutamata lahus hävitada nõetekohaselt.

Järgnev teave on ainult tervishoutöötajatele:

Ravimine nõudlusel

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit saab kasutada annustamisjuhiseks veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral.

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemil põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti

oktokog alfa (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist
3. Kuidas ADVATE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADVATE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse

ADVATE sisaldab toimeainet oktokog alfa, inimese VIII hüübimisfaktorit, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Faktor VIII aitab verel hüübida ja veritsust peatada. A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori vaegus) see puudub või ei toimi nagu peaks.

ADVATE't kasutatakse veritsuste ennetamiseks ja raviks A-hemofiilia (pärilik veritsemise häire, mida põhjustab VIII hüübimisfaktori vaegus) kõigi vanuserühma patsientidel.

ADVATE on kogu tootmisprotsessi ulatuses valmistatud ilma inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta.

2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist

ADVATE't ei tohi kasutada:

- kui te olete allergiline oktokog alfa või ravimi mõne muu koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6)
- kui olete allergiline hiire või hamstri valkude suhtes

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ADVATE kasutamist pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstile, kui teid on varem faktor VIII preparaatidega ravitud, eriti juhul, kui teil on tekkinud inhibiitorid, kuna sel juhul võib olla suurem risk nende taastekkeks. Inhibiitorid on faktor VIII vastased blokeerivad antikehad, mis vähendavad ADVATE mõju veritsuse ennetamisel või kontrollimisel. Inhibiitorite teke on A-hemofiilia teadaolev tüsistus. Kui ADVATE manustamisel teie veritsus ei peatu, pöörduge koheselt oma arsti poole.

On harvaesinev risk, et teil tekib anafülaktiline reaktsioon (äkki tekkiv tõsine allergiline reaktsioon) ADVATE suhtes. Te peaksite olema tähelepanelik allergiliste reaktsioonide varajaste nähtude suhtes, nagu nahalööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskus, vilisev hingamine, pigistustunne rindkeres, üldine halb enesetunne ja pearinglus. Need sümptomid võivad olla anafülaktilise šoki esmasteks nähtudeks, millele võivad järgneda tugev pearinglus, teadvuskadu ja tugev hingamisraskus.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe ravimi süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Raskekujulised sümptomid, kaasa arvatud hingamisraskus ja (peaaegu) minestus, vajavad kohest arstiabi.

VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitoritega patsiendid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite teke suhtes hoolikalt. Kui ADVATE raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Lapsed ja noorukid

Nimetatud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele (alates 0 kuni 18 eluaastat).

Muud ravimid ja ADVATE

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

ADVATE sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

ADVATE valesti manustamine

Valesti manustamist (süste arterisse või veenist väljapoole) tuleks vältida, sest ilmnedavad võivad mõõdukad lühiajalised süstekoha reaktsioonid, nagu verevalumite teke ja punetus.

3. Kuidas ADVATE't kasutada

ADVATE ravi alustatakse A-hemofiilia ravis kogenud arsti poolt.

Teie arst arvutab teile ADVATE annuse (rahvusvahelistes ühikutes e RÜ), sõltuvalt teie seisundist ja kehamassist ning kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus sõltub sellest, kui hästi ADVATE toimib. Tavaliselt on ADVATE asendusravi eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse profülaktika

Tavaline annus on 20...40 RÜ oktokog alfat kehakaalu kilogrammi kohta, mis manustatakse iga 2...3-päeva järel. Mõnel juhul (eriti noorematel patsientidel) võib siiski osutada vajalikuks sagedasem süstimine või suuremate annuste kasutamine.

Veritsuse ravi

Oktokog alfa annus arvutatakse sõltuvalt teie kehamassist ja soovitavast faktor VIII tasemest. Soovitav faktor VIII tase sõltub veritsuse raskusest ja asukohast.

Annus (RÜ) = kehakaal (kg) x soovitav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (% normiväärtusest) x 0,5

Kui teil on tunne, et ADVATE toime ei ole piisav, rääkige sellest arstile.

Arst teeb vajalikud laborianalüüsid veendumaks, et VIII hüübimisfaktori tase on piisav. See on eriti oluline suure mahuga operatsiooni korral.

Kasutamine lastel ja noorukitel (alates 0 kuni 18 eluaastat)

Veritsuse ravimisel ei erine laste puhul annustamine täiskasvanutest. Veritsuse ennetamiseks alla 6-aastastel lastel on soovitatav annus 20 kuni 50 RÜ kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas. ADVATE manustamine lastele (intravenoosselt) ei erine manustamisest täiskasvanutele. Keskne veeniabivahend (CVAD) võib osutada vajalikuks, et võimaldada sagedasi VIII hüübimisfaktori infusioone.

Kuna 2 ml lahjendatud ADVATE süste maht väheneb, siis ülitundlikkuse reaktsioonide ilmnemisel süste ajal on veelgi vähem aega reageerimiseks. Seetõttu peab olema 2 ml lahjendatud ADVATE süste ajal ettevaatlik, eriti laste puhul.

Kuidas ADVATE't manustatakse

ADVATE süstitakse tavaliselt veeni teie arsti või õe poolt. Ka teie ise või mõni teine isik võib ADVATE't manustada, kuid vaid pärast vastava väljaõppe saamist. Täpne juhend, kuidas ravimit ise manustada on toodud infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADVATE't rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ADVATE't alati nii, nagu arst on määranud. Kui te pole endas kindel, rääkige arstiga. Kui olete ADVATE't rohkem süstinud kui ette nähtud, teatage sellest võimalikult kiiresti arstile.

Kui te unustate ADVATE't kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral manustamata. Manustage järgmine annus ja seejärel jätkake ravimi kasutamist nagu arsti on soovitanud.

Kui te lõpetate ADVATE kasutamise

Ärge lõpetage ADVATE kasutamist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui tekivad **rasked, ootamatud allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid**, tuleb süstimine **kohe** katkestada. Te peate **kohe** arsti poole pöörduma juhul, kui teil on mõni järgnevatest allergilise reaktsiooni varastest sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublud, üldine sügelus,
- huulte ja keele turse,
- hingamisraskused, vilistav hingamine, pigistustunne rinnas,
- üldine halb enesetunne
- pearinglus ja teadvuse kaotus.

Raskekujulised sümptomid, sh hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kohest arstiabi.

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui 1-l kasutajal 10-st); samas kui patsientidel, keda on

varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), võivad inhibiitorid tekkida aeg-ajalt (vähem kui 1-l kasutajal 100-st). Sel juhtul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhtul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb enam kui 1-l kasutajal 10-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (lastel, keda varem VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravitud ei ole)

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 10-st)

Peavalu ja palavik

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 100-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem VIII hüübimisfaktoriga ravitud (vähemalt 150 päeva jooksul)), pearinglus, gripp, minestus, ebataavalised südamelöögid, punased sügelevad punnid nahal, ebamugavustunne rinnus, verevalum süstekohas, reaktsioon süstekohas, sügelus, suurenenud higistamine, ebataavaline maitse suus, kuumad hood, migreen, mälu halvenemine, külmavärinad, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hingeldus, kurguvalu, lümfisoonete põletik, naha kahvatus, silmapõletik, lööbed, ülemäärane higistamine, jalalabade ja säärtede paistetus, punaste vereliblede protsendi langus, teatud tüüpi valgete vereliblede (monotsüüdid) tõus ning ülakõhuvalu ja valu rindkere alaosas.

Operatsiooniga seotud

kateetriga seotud põletik, punaste vereliblede arvu vähenemine, jäsemete ja liigeste turse, pikaajaline veritsus pärast dreeni eemaldamist, VIII hüübimisfaktori taseme langus ja operatsioonijärgne verevalum.

Keskse veeniabivahendiga seotud (CVAD)

kateetriga seotud põletik, süsteemne infektsioon, lokaalne verehüübimine kateetri asukohas.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (olemasolevate andmete alusel ei ole esinemissagedust võimalik hinnata)

potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia) ja teised allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), üldised häired (väsimus, energia puudumine).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Peale inhibiitorite tekke varem mitteravitud lapsipatsientidel ja kateetriga seotud tüsistuste ei täheldatud kliinilistes uuringutes vanusepõhist erinevust kõrvaltoimetes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või süveneb või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

5. Kuidas ADVATE't säilitada

Hoidkt seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib pulbriviala ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). Sellisel juhul lõpeb ravimi kõlblikkusaeg 6-kuulise perioodi lõpus või ravimi vialile märgitud kõlblikkusajal, olenevalt sellest, kumb enne kätte jõuab. Toatemperatuuril säilitamise 6-kuulise perioodi lõpukuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

Hoida vial välispakendis, valguse eest kaitstult.

See preparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus hävitage nõetekohaselt. Manustage preparaat otsekohe pärast pulbri täielikku lahustumist.

Ärge hoidke valmistatud lahust külmkapis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADVATE sisaldab

- Toimeaine on oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Igas pulbrivialas on nominaalselt 250, 500, 1000 või 1500 RÜ oktokog alfat.
- Abiained on mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80 ja glutatioon (reduitseeritud).

Lahustivialal: 2 ml steriilne süstevesi.

Kuidas ADVATE välja näeb ja pakendi sisu

ADVATE valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Pärast lahustumist on lahus läbipaistev ja värvitu ega sisalda võõrosakesi.

Igas pakendis sisaldub ka lahustamisvahend (BAXJECT II).

Müügiloa hoidja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Tel: +800 66838470
e-post: medinfoEMEA@takeda.com

Tootjad:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.


Valmistamise ja manustamise juhend

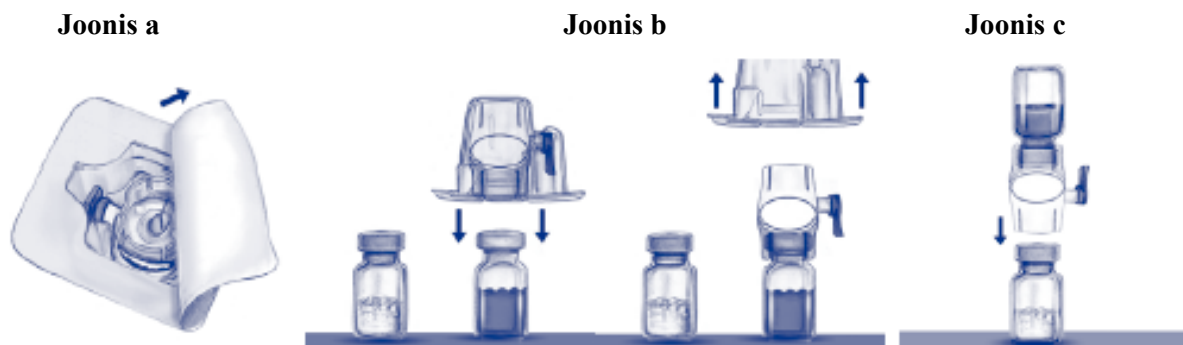
Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb järgida aseptikanõudeid

Kasutage ainult steriilset süstevett ning lahuse valmistamise vahendit, mis on igas ADVATE pakendis kaasas. ADVATE't ei tohi segada teiste ravimite või lahustitega.

On rangelt soovitatav panna kirja ravimi nimi ja partii number ADVATE igal kasutuskorral,

Lahuse valmistamise juhend

- Ärge kasutage pärast pakendile ja etiketile märgitud kõlblikkusaja lõppu.
 - Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke, agu näidatud sümbolil: .
 - Pärast lahuse valmistamist ei tohi lahust hoida külmkapis.
1. Kui prepraati hoitakse külmkapis, tuleb nii ADVATE pulbri kui lahustiviaalid külmkapist välja võtta ja ootama, kuni need saavutavad toatemperatuuri (vahemikus 15 °C ja 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Eemaldada pulbri- ja lahustiviaalilt korgid.
 4. Desinfitseerida kummikorgid alkoholiga niisutatud tampoonidega. Viaalid asetada tasasele puhtale pinnale.
 5. Avada BAXJECT II süsteemi pakend, eemaldades sellelt paberkatte. Mitte puutuda pakendi sisemust (joonis a). Mitte võtta vahendit pakendist välja. Mitte kasutada, kui BAXJECT II süsteem, selle steriilne kate või selle pakend on kahjustatud või on mingeid riknemise märke.
 6. Pöörata pakend ümber ja torgata läbipaistev plastravik läbi lahustiviaali kummikorgi. Võtta pakendi servadest kinni ja tõmmata see BAXJECT II pealt ära (joonis b). Mitte võtta BAXJECT II pealt sinist katet.
 7. Lahustamiseks kasutada ainult pakendis olevat steriilset süstevett ja süsteemi pulbri lahustamiseks. Pöörata lahustiviaal ja selle külge kinnitatud BAXJECT II süsteem ümber, nii et lahustiviaal jääb ülespoole. Torgata valge plastravik läbi ADVATE pulbri viali kummikorgi. Vaakum tõmbab lahusti ADVATE pulbri viali (joonis c).
 8. Keerutada viali ettevaatlikult, kuni kogu aine on lahustunud. Veenduda, et ADVATE pulber on täielikult lahustunud, vastasel korral ei läbi kogu valmislahus süsteemi filtrit. Preparaat lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minuti jooksul). Pärast lahustamist peab lahus olema läbipaistev ja värvitu ega tohi sisaldada võõrosakesi.



Süstimise juhend

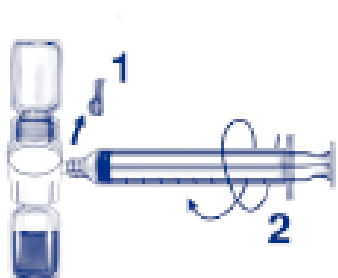
Manustamiseks peab kasutama luer-lock süstalt.

Tähtis märkus:

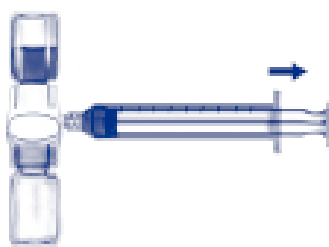
- Ärge üritage ravimit ise manustada, kui te ei ole saanud oma arstilt või õelt vastavat väljaõpet.
- Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema selge, värvitu ja ei tohi sisaldada võõrosakesi).
- Ärge kasutage ADVATE't, kui lahus ei ole täiesti selge või kui pulber ei ole täielikult lahustunud.

1. Eemaldada BAXJECT II sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT II (joonis d).
2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse (joonis e).
3. Eemaldada süstal.
4. Kinnitage libliknõel süstla külge ja süstige valmislahus veeni. Lahust tuleb manustada aeglaselt, vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
5. Kasutamata lahus hävitada nõetekohaselt.

Joonis d



Joonis e



Järgnev teave on ainult tervishoutõtajatele:

Ravimine nõudlusel

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit saab kasutada annustamisjuhiseks veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral.

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutuda vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADVATE 250 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 500 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1000 IU süstelahuse pulber ja lahusti
ADVATE 1500 IU süstelahuse pulber ja lahusti

oktokog alfa (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist
3. Kuidas ADVATE't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADVATE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADVATE ja milleks seda kasutatakse

ADVATE sisaldab toimeainet oktokog alfa, inimese VIII hüübimisfaktorit, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Faktor VIII aitab verel hüübida ja veritsust peatada. A-hemofiilia patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori vaegus) see puudub või ei toimi nagu peaks.

ADVATE't kasutatakse veritsuste ennetamiseks ja raviks A-hemofiilia (pärilik veritsemise häire, mida põhjustab VIII hüübimisfaktori vaegus) kõigi vanuserühma patsientidel.

ADVATE on kogu tootmisprotsessi ulatuses valmistatud ilma inimeselt või loomalt pärineva valgu lisamiseta.

2. Mida on vaja teada enne ADVATE kasutamist

ADVATE't ei tohi kasutada:

- kui te olete allergiline oktokog alfa või ravimi mõne muu koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6)
- kui olete allergiline hiire või hamstri valkude suhtes

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ADVATE kasutamist pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstile, kui teid on varem faktor VIII preparaatidega ravitud, eriti juhul, kui teil on tekkinud inhibiitorid, kuna sel juhul võib olla suurem risk nende taastekkeks. Inhibiitorid on faktor VIII vastased blokeerivad antikehad, mis vähendavad ADVATE mõju veritsuse ennetamisel või kontrollimisel. Inhibiitorite teke on A-hemofiilia teadaolev tüsistus. Kui ADVATE manustamisel teie veritsus ei peatu, pöörduge koheselt oma arsti poole.

On harvaesinev risk, et teil tekib anafülaktiline reaktsioon (äkki tekkiv tõsine allergiline reaktsioon) ADVATE suhtes. Te peaksite olema tähelepanelik allergiliste reaktsioonide varajaste nähtude suhtes, nagu nahalööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskus, vilisev hingamine, pigistustunne rindkeres, üldine halb enesetunne ja pearinglus. Need sümptomid võivad olla anafülaktilise šoki esmasteks nähtudeks, millele võivad järgneda tugev pearinglus, teadvuskadu ja tugev hingamisraskus.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe ravimi süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Raskekujulised sümptomid, kaasa arvatud hingamisraskus ja (peaaegu) minestus, vajavad kohest arstiabi.

VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitoritega patsiendid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite teke suhtes hoolikalt. Kui ADVATE raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Lapsed ja noorukid

Nimetatud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele (alates 0 kuni 18 eluaastat).

Muud ravimid ja ADVATE

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADVATE ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

ADVATE sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab 10 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

ADVATE valesti manustamine

Valesti manustamist (süste arterisse või veenist väljapoole) tuleks vältida, sest ilmnedavad võivad mõõdukad lühiajalised süstekoha reaktsioonid, nagu verevalumite teke ja punetus.

3. Kuidas ADVATE't kasutada

ADVATE ravi alustatakse A-hemofiilia ravis kogenud arsti poolt.

Teie arst arvutab teile ADVATE annuse (rahvusvahelistes ühikutes e RÜ), sõltuvalt teie seisundist ja kehamassist ning kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus sõltub sellest, kui hästi ADVATE toimib. Tavaliselt on ADVATE asendusravi eluaaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse profülaktika

Tavaline annus on 20...40 RÜ oktokog alfat kehakaalu kilogrammi kohta, mis manustatakse iga 2...3-päeva järel. Mõnel juhul (eriti noorematel patsientidel) võib siiski osutada vajalikuks sagedasem süstimine või suuremate annuste kasutamine.

Veritsuse ravi

Oktokog alfa annus arvutatakse sõltuvalt teie kehamassist ja soovitatavast faktor VIII tasemest. Soovitatav faktor VIII tase sõltub veritsuse raskusest ja asukohast.

Annus (RÜ) = kehakaal (kg) x soovitatav VIII hüübimisfaktori taseme tõus (% normiväärtusest) x 0,5

Kui teil on tunne, et ADVATE toime ei ole piisav, rääkige sellest arstile.

Arst teeb vajalikud laborianalüüsid veendumaks, et VIII hüübimisfaktori tase on piisav. See on eriti oluline suure mahuga operatsiooni korral.

Kasutamine lastel ja noorukitel (alates 0 kuni 18 eluaastat)

Veritsuse ravimisel ei erine laste puhul annustamine täiskasvanutest. Veritsuse ennetamiseks alla 6-aastastel lastel on soovitatav annus 20 kuni 50 RÜ kehakaalu kg kohta 3 kuni 4 korda nädalas. ADVATE manustamine lastele (intravenoosselt) ei erine manustamisest täiskasvanutele. Keskne veeniabivahend (CVAD) võib osutada vajalikuks, et võimaldada sagedasi VIII hüübimisfaktori infusioone.

Kuna 2 ml lahjendatud ADVATE süste maht väheneb, siis ülitundlikkuse reaktsioonide ilmnemisel süste ajal on veelgi vähem aega reageerimiseks. Seetõttu peab olema 2 ml lahjendatud ADVATE süste ajal ettevaatlik, eriti laste puhul.

Kuidas ADVATE't manustatakse

ADVATE süstitakse tavaliselt veeni teie arsti või õe poolt. Ka teie ise või mõni teine isik võib ADVATE't manustada, kuid vaid pärast vastava väljaõppe saamist. Täpne juhend, kuidas ravimit ise manustada on toodud infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADVATE't rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ADVATE't alati nii, nagu arst on määranud. Kui te pole endas kindel, rääkige arstiga. Kui olete ADVATE't rohkem süstinud kui ette nähtud, teatage sellest võimalikult kiiresti arstile.

Kui te unustate ADVATE't kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral manustamata. Manustage järgmine annus ja seejärel jätkake ravimi kasutamist nagu arsti on soovitanud.

Kui te lõpetate ADVATE kasutamise

Ärge lõpetage ADVATE kasutamist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui tekivad **rasked, ootamatud allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid**, tuleb süstimine **kohe** katkestada. Te peate **kohe** arsti poole pöörduma juhul, kui teil on mõni järgnevatest allergilise reaktsiooni varastest sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublud, üldine sügelus,
- huulte ja keele turse,
- hingamisraskused, vilistav hingamine, pigistustunne rinnas,
- üldine halb enesetunne
- pearinglus ja teadvuse kaotus.

Raskekujulised sümptomid, sh hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kohest arstiabi.

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui 1-l kasutajal 10-st); samas kui patsientidel, keda on

varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), võivad inhibiitorid tekkida aeg-ajalt (vähem kui 1-l kasutajal 100-st). Sel juhtul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhtul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb enam kui 1-l kasutajal 10-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (lastel, keda varem VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravitud ei ole)

Sageli esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 10-st)

Peavalu ja palavik

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esineb kuni 1-l kasutajal 100-st)

VIII hüübimisfaktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem VIII hüübimisfaktoriga ravitud (vähemalt 150 päeva jooksul)), pearinglus, gripp, minestus, ebataavalised südamelöögid, punased sügelevad punnid nahal, ebamugavustunne rinnus, verevalum süstekohas, reaktsioon süstekohas, sügelus, suurenenud higistamine, ebataavaline maitse suus, kuumad hood, migreen, mälu halvenemine, külmavärinad, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hingeldus, kurguvalu, lümfisoonete põletik, naha kahvatus, silmapõletik, lööbed, ülemäärane higistamine, jalalabade ja säärtede paistetus, punaste vereliblede protsendi langus, teatud tüüpi valgete vereliblede (monotsüüdid) tõus ning ülakõhuvalu ja valu rindkere alaosas.

Operatsiooniga seotud

kateetriga seotud põletik, punaste vereliblede arvu vähenemine, jäsemete ja liigeste turse, pikaajaline veritsus pärast dreeni eemaldamist, VIII hüübimisfaktori taseme langus ja operatsioonijärgne verevalum.

Keskse veeniabivahendiga seotud (CVAD)

kateetriga seotud põletik, süsteemne infektsioon, lokaalne verehüübimine kateetri asukohas.

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (olemasolevate andmete alusel ei ole esinemissagedust võimalik hinnata)

potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia) ja teised allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), üldised häired (väsimus, energia puudumine).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Peale inhibiitorite tekke varem mitteravitud lapspatsientidel ja kateetriga seotud tüsistuste ei täheldatud kliinilistes uuringutes vanusepõhist erinevust kõrvaltoimetes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või süveneb või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

5. Kuidas ADVATE't säilitada

Hoidkt seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Ravimi kõlblikkusaja kestel võib ravimiga blistrit ühe perioodi vältel, mis ei ületa 6 kuud, hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C). Sellisel juhul lõpeb ravimi kõlblikkusaeg 6-kuulise perioodi lõpus või blistrile märgitud kõlblikkusajal, olenevalt sellest, kumb enne kätte jõuab. Toatemperatuuril säilitamise 6-kuulise perioodi lõpukuupäev tuleb märkida pakendile. Pärast toatemperatuuril säilitamist ei tohi preparaati külmkapis säilitada.

Hoidaravimiga blistrit välispakendis, valguse eest kaitstult.

See preparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus hävitage nõetekohaselt. Manustage preparaat otsekohe pärast pulbri täielikku lahustumist.

Ärge hoidke valmistatud lahust külmkapis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADVATE sisaldab

- Toimeaine on oktokog alfa (rekombinantne inimese hüübimisfaktor VIII, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Igas pulbrivialis on nominaalselt 250, 500, 1000 või 1500 RÜ oktokog alfat.
- Abiained on mannitool, naatriumkloriid, histidiin, trehaloos, kaltsiumkloriid, trometamool, polüsorbaat 80 ja glutatioon (reduktseeritud).

Lahustivial: 2 ml steriilne süstevesi.

Kuidas ADVATE välja näeb ja pakendi sisu

ADVATE valge kuni tuhmvalge rabe pulber.

Pärast lahustamist on lahus läbipaistev ja värvitu ega sisalda võõrosakesi.

Müügiloa hoidja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Tel: +800 66838470
e-post: medinfoEMEA@takeda.com

Tootjad:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

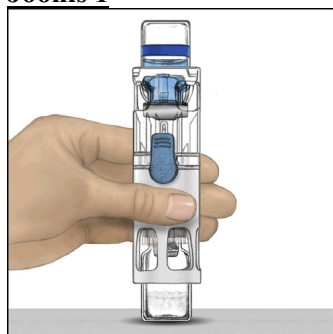
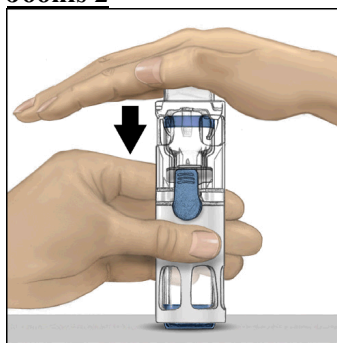
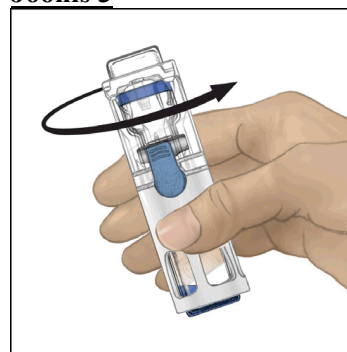
Valmistamise ja manustamise juhend

ADVATE't ei tohi segada teiste ravimite või lahustitega.

On rangelt soovitatav panna kirja ravimi nimi ja partii number ADVATE igal kasutuskorral,

Lahuse valmistamise juhend

- Ärge kasutage pärast pakendile ja etiketile märgitud kõlblikkusaja lõppu.
 - Mitte kasutada, kui kate ei ole blisteri peal tihedalt suletud.
 - Pärast lahuse valmistamist ei tohi lahust hoida külmkapis.
1. Kui ravimit hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab pulbri ja lahusti viaale, mis on lahustamiseks süsteemiga eelnevalt kokku pandud) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see saavutab toatemperatuuri (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
 2. Pesta käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Avada ADVATE'i pakend, eemaldada sellelt kate. Eemaldada BAXJECT III süsteem blisterist.
 4. ADVATE asetada tasasele pinnale, nii et lahusti viaal jääb ülespoole (joonis 1). Lahusti viaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki, enne kui hiljem teid seda tegema juhendatakse.
 5. Hoidke ühe käega ADVATE'i BAXJECT III süsteemis, vajutage teise käega tugevalt lahusti viaalile, kuni süsteem on täielikult koos ja lahusti voolab ADVATE'i viaali (joonis 2). Mitte kallutada süsteemi, kuni ülekanne on lõppenud.
 6. Veenduge, et lahusti ülekanne on lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu pulber on lahustunud. Veenduge, et ADVATE'i pulber on täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu valmistatud lahus läbi seadme filtri. Pulber lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast lahustamist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

Joonis 1**Joonis 2****Joonis 3**

Süstimise juhend

Manustamisel tuleb järgida aseptikanõudeid.
Manustamiseks peab kasutama luer-lock süstalt.

Tähtis märkus:

- Ärge üritage ravimit ise manustada, kui te ei ole saanud oma arstilt või õelt vastavat väljaõpet.
 - Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema selge, värvitu ja ei tohi sisaldada võõrosakesi).
 - Ärge kasutage ADVATE't, kui lahus ei ole täiesti selge või kui pulber ei ole täielikult lahustunud.
1. Eemaldada BAXJECT III sinine kate. **Mitte tõmmata süstlasse õhku.** Ühendada süstal ja BAXJECT III.
 2. Pöörata süsteem ümber (valmislahusega viaal jääb ülespoole). Tõmmata valmislahus kolbi aeglaselt tagasi tõmmates süstlasse.
 3. Eemaldada süstal.
 4. Kinnitage libliknõel süstla külge ja süstige valmislahus veeni. Lahust tuleb manustada aeglaselt, vastavalt patsiendi enesetundele, mitte ületada 10 ml/min. (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
 5. Kasutamata lahus hävitada nõetekohaselt.

Järgnev teave on ainult tervishoutöötajatele:

Ravimine nõudlusel

Järgnevate hemorraagiatega puhul ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus langeda allapoole plasma aktiivsuse toodud taset (% normiväärtusest või RÜ/dl) vastava perioodi jooksul. Järgnevat tabelit saab kasutada annustamisjuhisenä veritsuste ja kirurgiliste protseduuride korral.

Annust ja manustamise sagedust tuleb kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele. Teatud tingimustel (nt madala-tiitriline inhibiitor) võib osutada vajalikuks eeltoodud valemi põhjal arvutatutest suuremate annuste manustamine.

Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
---	---	---

Hemorraagia raskus/kirurgilise protseduuri tüüp	VIII hüübimisfaktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Manustamisintervall (tunnid)/ravi kestus (päevad)
Hemorraagia		
Algav hemartroos, lihasesisene veritsus või veritsus suuõõnes.	20...40	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel, kuni veritsusega kaasnev valu on kadunud või on toimunud paranemine.
Laialdasem hemartroos, lihasesisene veritsus või hematoom.	30...60	Korrata injektsioone iga 12...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 8...24 tunni järel) 3...4 ööpäeva vältel või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on kadunud.
Eluohtlikud veritsused.	60...100	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...12 tunni järel), kuni oht on möödunud.
Kirurgiline operatsioon		
<i>Väike</i> Kaasa arvatud hamba ekstraktsioon.	30...60	Iga 24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 12...24 tunni järel) vähemalt 1 ööpäeva vältel kuni paranemiseni.
<i>Suur</i>	80...100 (pre- ja postoperatiivne)	Korrata injektsioone iga 8...24 tunni järel (alla kuueaastaste patsientide puhul 6...24 tunni järel) kuni haava piisava paranemiseni, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et säilitada VIII hüübimisfaktori aktiivsus 30...60% (RÜ/dl).