

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 50 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati

kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
reakcija na mjestu injekcije	nepoznato	

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojavi

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkiijh simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjiijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječeniijh pedijatrijskiijh bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezaniijh za kateter, tijekom kliničkiijh ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezaniijh za dob.

Prijavljiivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljiivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstveniijh radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojavi: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $\leq 2\%$). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<1\%$) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do <2 godine), djecu (u dobi od 2 do <5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do <12 godina), adolescente (u dobi od 12 do <18 godina)

i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII < 1%)					
Parametar (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poluvijek (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 5 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje.

Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

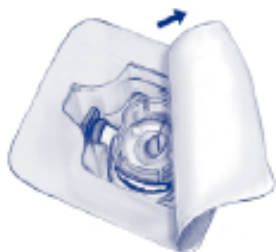
Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

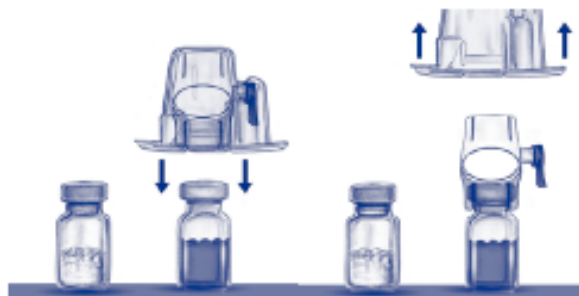
Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajnosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnatu pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajnosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primitite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Slika a



Slika b



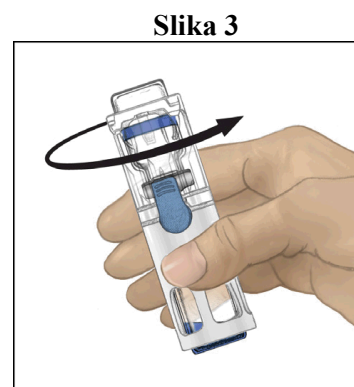
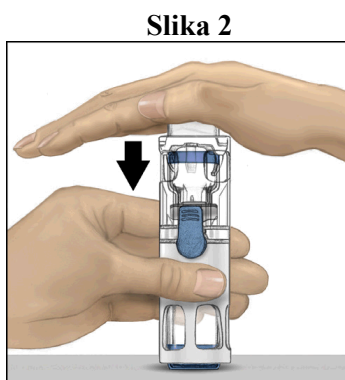
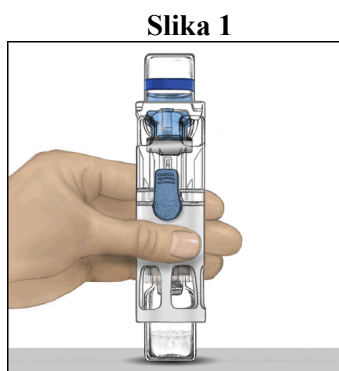
Slika c



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.
4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 100 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematom.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta	dispneja	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
i sredoprsja		
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neobičajan osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranih nuspojava

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenih bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkih simptoma. Od 229 bolesnika u kojih su se ispitivala antitijela protiv mišjih IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenih izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišice ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do $<$ 2 godine), djecu (u dobi od 2 do $<$ 5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do $<$ 12 godina), adolescente (u dobi od 12 do $<$ 18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII < 1%)					
Parametar (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poluvijek (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

a) Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlade djece (mlade od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 5 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje.

Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

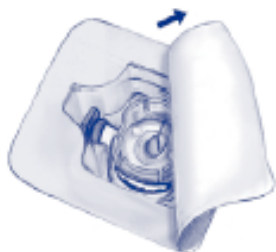
Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

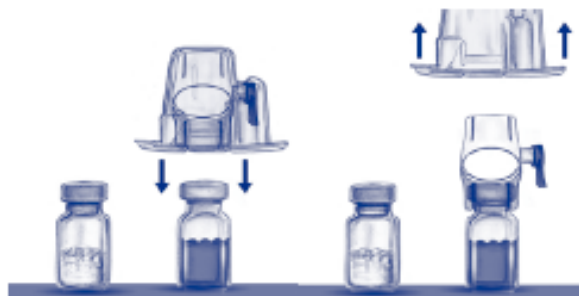
Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajnosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnatu pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajnosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Slika a



Slika b



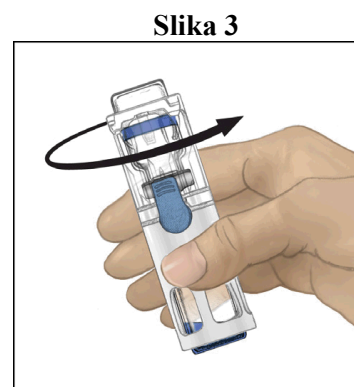
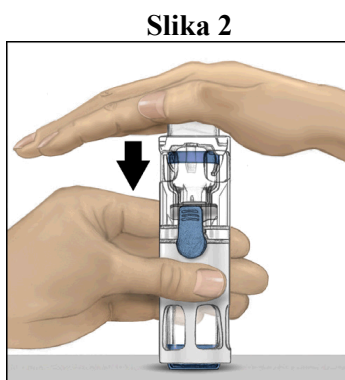
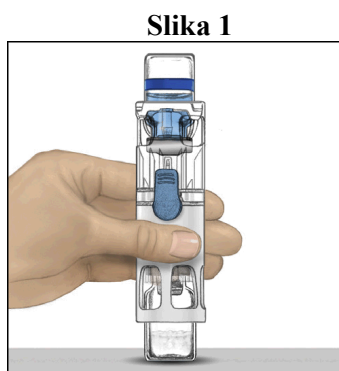
Slika c



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.
4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/002

EU/1/03/271/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 200 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeka.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati

kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojavi

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkiijh simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjiijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječeniijh pedijatrijskiijh bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezaniijh za kateter, tijekom kliničkiijh ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezaniijh za dob.

Prijavljiivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljiivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstveniijh radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojavi: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, $n=23$) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, $n=30$). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $\leq 2\%$). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<1\%$) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do <2 godine), djecu (u dobi od 2 do <5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do <12 godina), adolescente (u dobi od 12 do <18 godina)

i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII < 1%)					
Parametar (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poluvijek (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 5 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

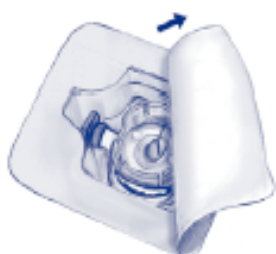
Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje. Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Slika a



Slika b



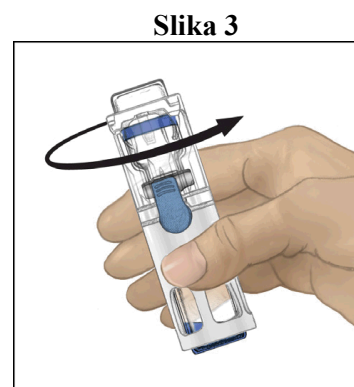
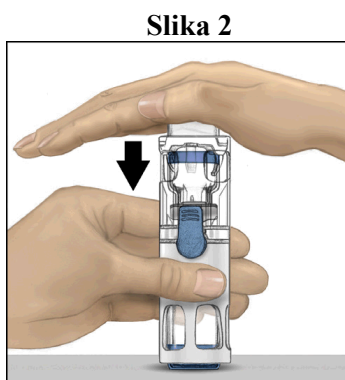
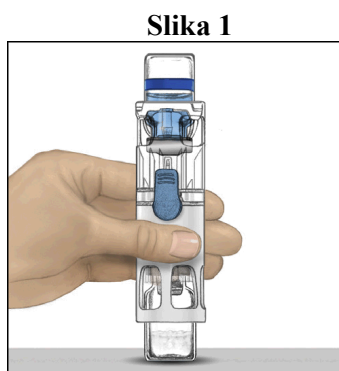
Slika c



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.
4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/003

EU/1/03/271/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 1500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 300 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta	dispneja	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
i sredoprsja		
Poremećaji probavnog sustava	proljevlje	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neobičajan osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranih nuspojava

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenih bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkih simptoma. Od 229 bolesnika u kojih su se ispitivala antitijela protiv mišjih IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenih izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišice ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII <1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do <2 godine), djecu (u dobi od 2 do <5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do <12 godina), adolescente (u dobi od 12 do <18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII < 1%)					
Parametar (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poluvijek (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek (t_{1/2}) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 5 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

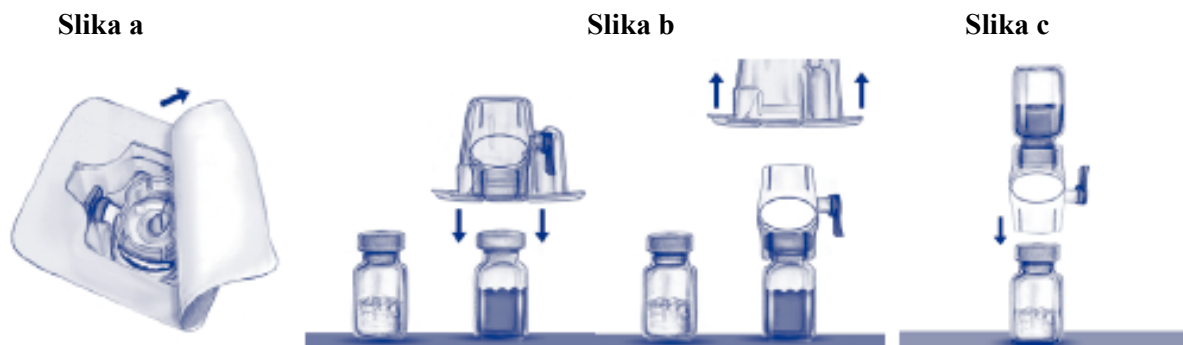
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje. Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

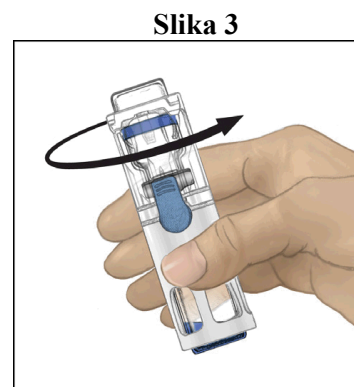
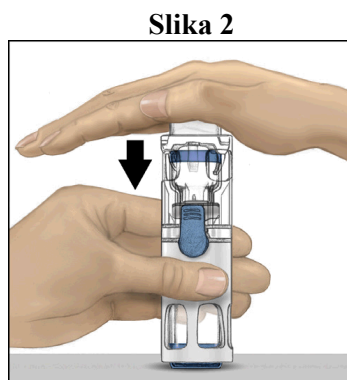
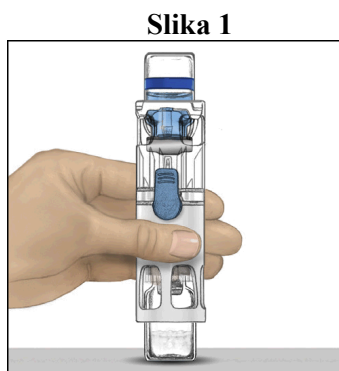
- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajivosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajivosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primitite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.

4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 400 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematom.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^c	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta	dispneja	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
i sredoprsja		
Poremećaji probavnog sustava	proljevl	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranih nuspojava

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenih bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkih simptoma. Od 229 bolesnika u kojih su se ispitivala antitijela protiv mišjih IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenih izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišice ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do $<$ 2 godine), djecu (u dobi od 2 do $<$ 5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do $<$ 12 godina), adolescente (u dobi od 12 do $<$ 18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%)					
Parametar (srednja vrijednost \pm standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poluvijek (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
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (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
Klirens (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)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 5 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

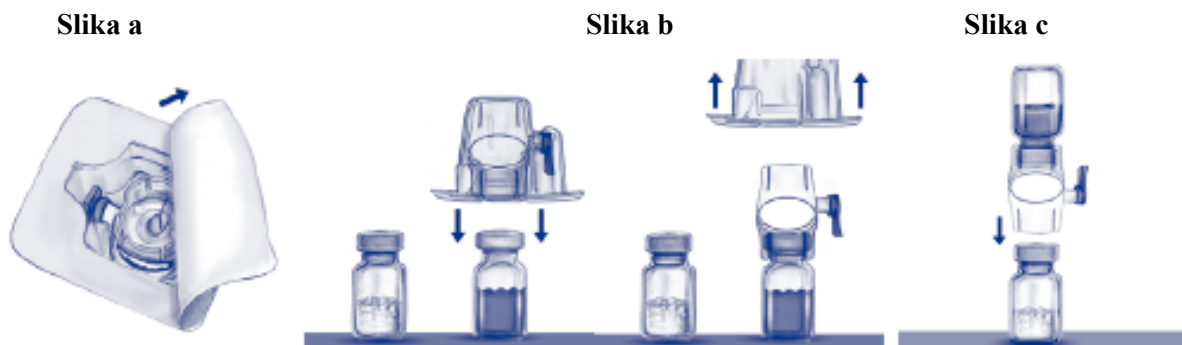
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje. Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

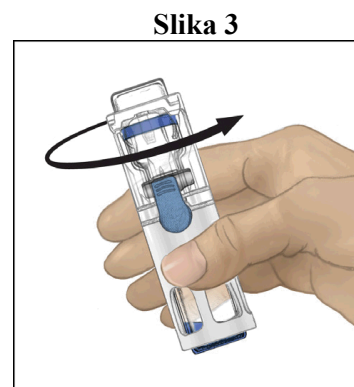
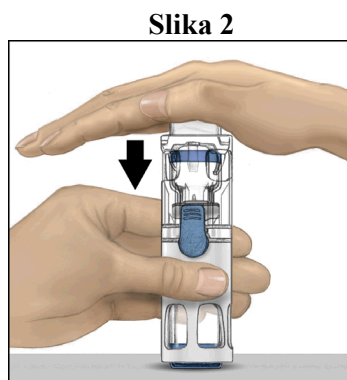
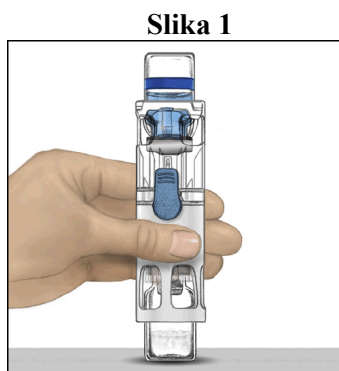
- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.

4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 3000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 600 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati

kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^c	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
reakcija na mjestu injekcije	nepoznato	

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojavi

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkih simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenijh pedijatrijskih bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezanijh za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanijh za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenijh radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojavi: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, $n=23$) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, $n=30$). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $\leq 2\%$). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<1\%$) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do <2 godine), djecu (u dobi od 2 do <5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do <12 godina), adolescente (u dobi od 12 do <18 godina)

i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII < 1%)					
Parametar (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poluvijek (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

a) Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek (t_{1/2}) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 5 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 5 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

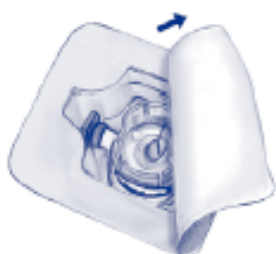
Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje. Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Slika a



Slika b



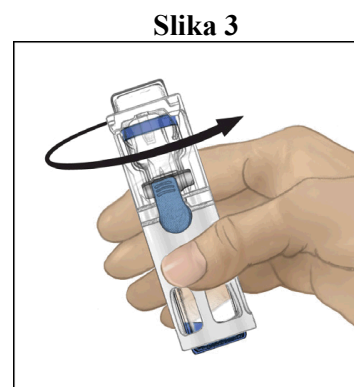
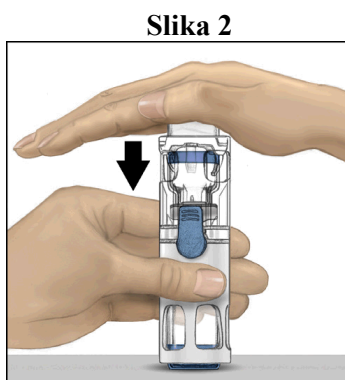
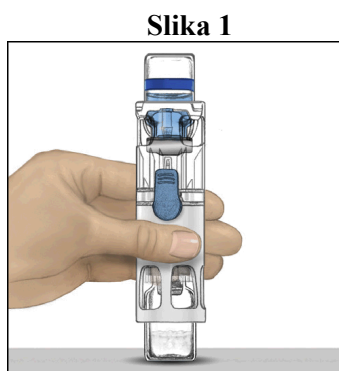
Slika c



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.
4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/006

EU/1/03/271/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 125 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematom.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Zbog smanjenog volumena injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, ako nastupi reakcija preosjetljivosti manje je vremena za reagiranje zaustavljanjem injiciranja. Stoga se preporučuje oprez tijekom injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, naročito u djece.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kriva primjena lijeka ADVATE

Za ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, kriva primjena (intraarterijska ili paravenska) može izazvati na mjestu uboda blage, kratkotrajne reakcije, poput modrica i eritema.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju,

koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
	malaksalost	nepoznato
Pretrage	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojavi

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkiijh simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjiijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenijh pedijatrijskiijh bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezaniijh za kateter, tijekom kliničkiijh ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljiivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do $<$ 2 godine), djecu (u dobi od 2 do $<$ 5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do $<$ 12 godina), adolescente (u dobi od 12 do $<$ 18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%)					
Parametar (srednja vrijednost \pm standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poluvijek (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
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (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
Klirens (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)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

Ispitivanje lokalne tolerancije provedene na kunićima pokazalo je da se ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije dobro tolerira nakon intravenske primjene. Na mjestu uboda primijećeno je lagano prolazno crvenilo nakon intraarterijske primjene i nakon paravenske primjene. Međutim, nisu primijećene povezane nepoželjne histopatološke promjene, što ukazuje na prolaznost te pojave.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 2 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje.

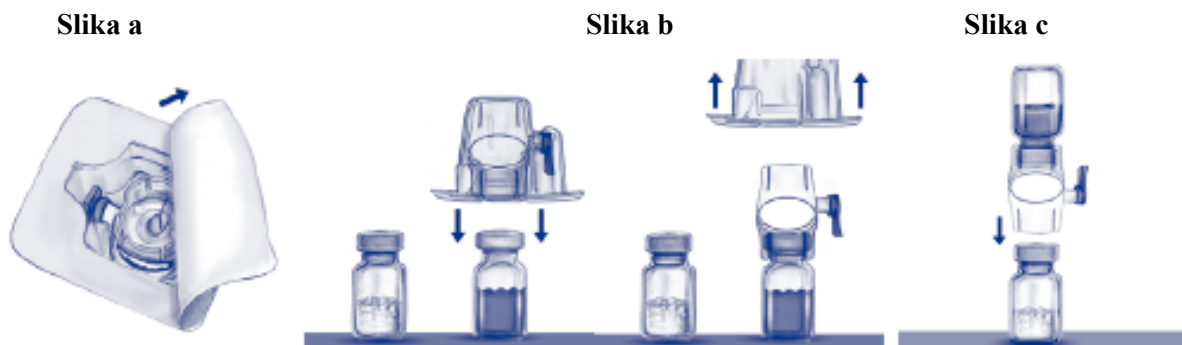
Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

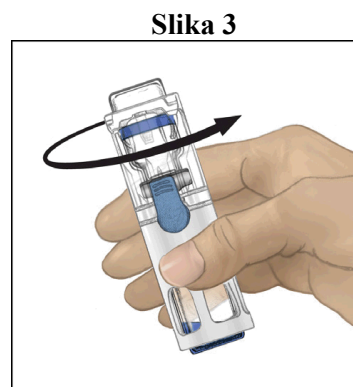
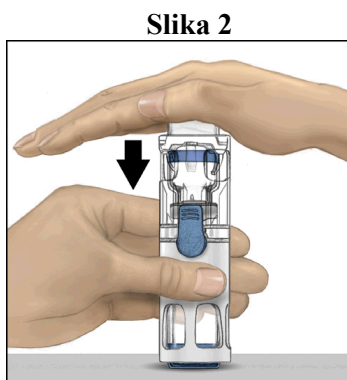
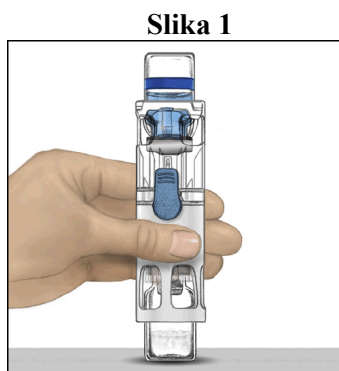
- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.

4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 250 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Zbog smanjenog volumena injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, ako nastupi reakcija preosjetljivosti manje je vremena za reagiranje zaustavljanjem injiciranja. Stoga se preporučuje oprez tijekom injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, naročito u djece.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kriva primjena lijeka ADVATE

Za ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, kriva primjena (intraarterijska ili paravenska) može izazvati na mjestu uboda blage, kratkotrajne reakcije, poput modrica i eritema.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju,

koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
Pretrage	malaksalost	nepoznato
	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojavi

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkiijh simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjiijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenijh pedijatrijskiijh bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezaniijh za kateter, tijekom kliničkiijh ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, $n=23$) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, $n=30$). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do $<$ 2 godine), djecu (u dobi od 2 do $<$ 5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do $<$ 12 godina), adolescente (u dobi od 12 do $<$ 18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%)					
Parametar (srednja vrijednost \pm standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poluvijek (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
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (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
Klirens (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)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

Ispitivanje lokalne tolerancije provedene na kunićima pokazalo je da se ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije dobro tolerira nakon intravenske primjene. Na mjestu uboda primijećeno je lagano prolazno crvenilo nakon intraarterijske primjene i nakon paravenske primjene. Međutim, nisu primijećene povezane nepoželjne histopatološke promjene, što ukazuje na prolaznost te pojave.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 2 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje.

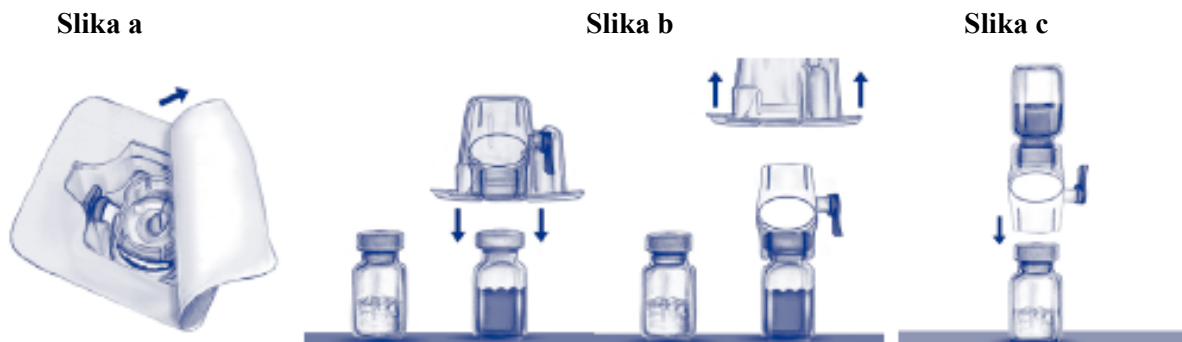
Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

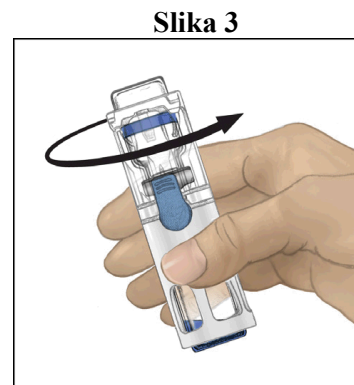
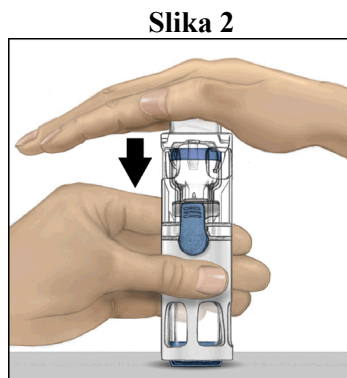
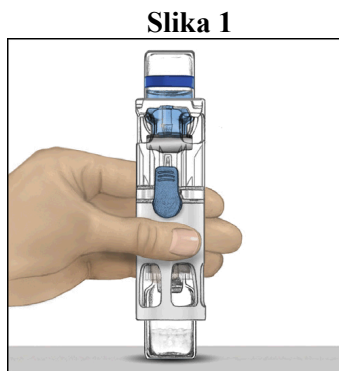
- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.

4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 500 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Zbog smanjenog volumena injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, ako nastupi reakcija preosjetljivosti manje je vremena za reagiranje zaustavljanjem injiciranja. Stoga se preporučuje oprez tijekom injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, naročito u djece.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kriva primjena lijeka ADVATE

Za ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, kriva primjena (intraarterijska ili paravenska) može izazvati na mjestu uboda blage, kratkotrajne reakcije, poput modrica i eritema.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju,

koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijih prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijih prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
Pretrage	malaksalost	nepoznato
	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojava

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkih simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenijh pedijatrijskih bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezanijh za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanijh za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do $<$ 2 godine), djecu (u dobi od 2 do $<$ 5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do $<$ 12 godina), adolescente (u dobi od 12 do $<$ 18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%)					
Parametar (srednja vrijednost \pm standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poluvijek (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
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (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
Klirens (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)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

Ispitivanje lokalne tolerancije provedene na kunićima pokazalo je da se ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije dobro tolerira nakon intravenske primjene. Na mjestu uboda primijećeno je lagano prolazno crvenilo nakon intraarterijske primjene i nakon paravenske primjene. Međutim, nisu primijećene povezane nepoželjne histopatološke promjene, što ukazuje na prolaznost te pojave.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 2 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje.

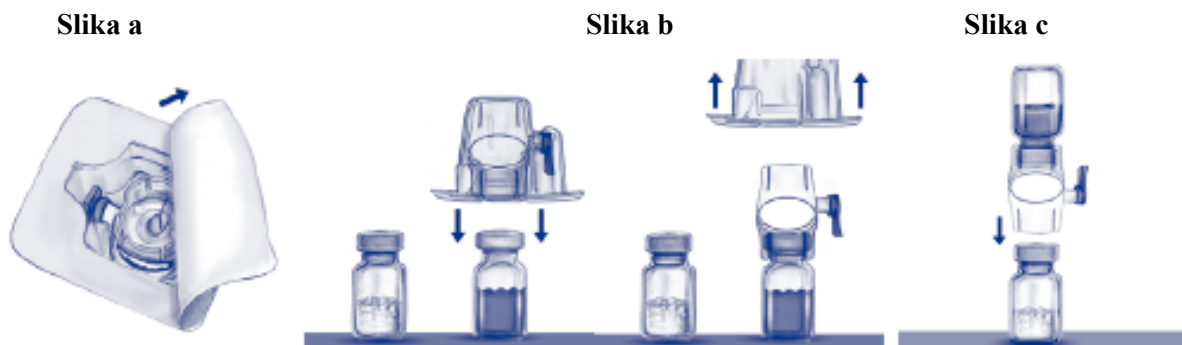
Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

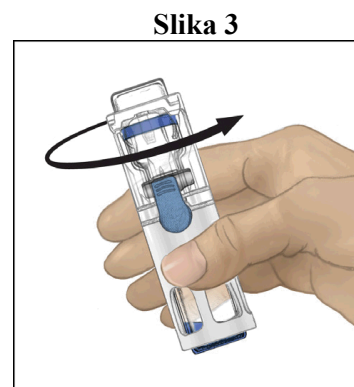
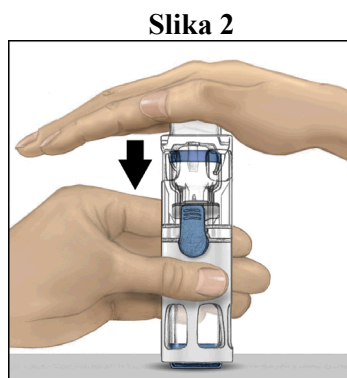
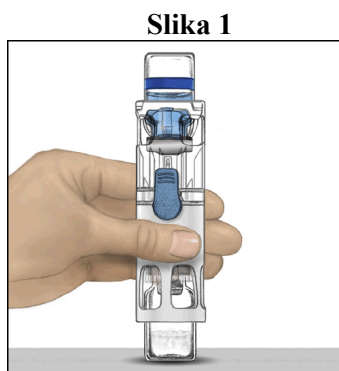
- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.

4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 1500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa. ADVATE sadrži približno 750 IU po ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (međunarodne jedinice) se određuje korištenjem kromogenog ispitivanja Europske farmakopeje. Specifična aktivnost lijeka ADVATE iznosi približno 4520-11 300 IU/mg proteina. Oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA)) je pročišćeni protein koji ima 2332 aminokiselina. Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*). Proizveden je bez dodavanja bilo kakvih (egzogenih) proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom postupka kultiviranja stanica, pročišćavanja ili konačne formulacije.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,45 mmol natrija (10 mg) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli rastresiti prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). ADVATE je indiciran u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije te uz neposrednu dostupnost sustava za reanimaciju u slučaju anafilaksije.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim SZO standardom za preparate faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u IU (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kada se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim saznanjima da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza se određuje korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica 1 može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji:

Tablica 1 Vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji		
Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematom.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII u plazmi, kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja injekcija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesna terapija se mora pomno nadgledati određivanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi. Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitih vrijednosti povrata *in vivo* i pokazujući različite poluvijeke.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod liječenja kada se pojavi krvarenje u pedijatrijskih bolesnika (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od odraslih bolesnika. U bolesnika mlađih od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU faktora VIII po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno kao preventivna terapija.

Način primjene

ADVATE treba primijeniti intravenskim putem. U slučaju da lijek primjenjuje osoba koja nije zdravstveni radnik, ona mora biti odgovarajuće osposobljena za to.

Brzinu primjene treba odrediti prema stupnju ugone bolesnika, a ona ne smije biti veća od 10 ml/min.

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i pH otopine iznosi između 6,7 i 7,3.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Pri primjeni lijeka ADVATE zabilježene su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju. Ovaj lijek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te da se bez odgode obrate liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, stezanje u prsima, piskanje, hipotenzija i anafilaksija.

U slučaju šoka, potrebno je primijeniti uobičajene medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

Zbog smanjenog volumena injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, ako nastupi reakcija preosjetljivosti manje je vremena za reagiranje zaustavljanjem injiciranja. Stoga se preporučuje oprez tijekom injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, naročito u djece.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 20 dana izloženosti. U rijetkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Primijećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska s jednog lijeka koji sadrži faktor VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti, koji su u prijašnjoj povijesti bolesti imali razvoj inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo pratiti sve bolesnike na pojavu inhibitora nakon svakog prelaska s jednog lijeka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kriva primjena lijeka ADVATE

Za ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, kriva primjena (intraarterijska ili paravenska) može izazvati na mjestu uboda blage, kratkotrajne reakcije, poput modrica i eritema.

Komplikacije u liječenju vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter (CVK), treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Napomena za pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po svakoj bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenom serijskom broju lijeka svakom bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ADVATE nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja utjecaja faktora VIII na reprodukciju životinja. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, ne postoje iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADVATE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Klinička ispitivanja lijeka ADVATE uključivala su 418 ispitanika s najmanje jednom izloženosti lijeku ADVATE, a prijavljeno je ukupno 93 nuspojava. Nuspojave koje su se najčešće javile bile su stvaranje neutralizirajućih antitijela na faktor VIII (inhibitora), glavobolja i vrućica.

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju,

koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) uočene su rijetko, no u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može se opaziti stvaranje antitijela na proteine miša i/ili hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADVATE. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeća tablica 2 prikazuje učestalost nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom spontanijh prijava. Tablica je u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA (SOC i razina preporučenog pojma).

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućem nizu ozbiljnosti.

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	gripa	manje često
	laringitis	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) ^d vrlo često (PUPs) ^d
	limfangitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	nepoznato
	preosjetljivost ^e	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica	manje često
	oštećenje pamćenja	manje često
	nesvjestica	manje često
	tremor	manje često
	migrena	manje često
	dizgeuzija	manje često
Poremećaji oka	upala oka	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često
	navala vrućine	manje često
	bljedoća	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	manje često
	bol u gornjem abdomenu	manje često
	mučnina	manje često
	povraćanje	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	manje često
	osip	manje često
	hiperhidroza	manje često
	urtikarija	manje često

Tablica 2 Učestalost nuspojava na lijek tijekom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava		
MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	periferni edem	manje često
	bol u prsnom košu	manje često
	nelagoda u prsima	manje često
	zimica	manje često
	neuobičajen osjećaj	manje često
	hematom na mjestu punkcije žile	manje često
	umor	nepoznato
	reakcija na mjestu injekcije	nepoznato
Pretrage	malaksalost	nepoznato
	porast broja monocita	manje često
	snižena razina koagulacijskog faktora VIII ^b	manje često
	snižen hematokrit	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja	manje često
	komplikacije nakon zahvata	manje često
	krvarenje nakon zahvata	manje često
	reakcija na mjestu zahvata	manje često

- a) Izračunato temeljem ukupnog broja bolesnika koji su primali ADVATE (418).
- b) Neočekivano sniženje razine koagulacijskog faktora VIII pojavilo se u jednog bolesnika tijekom kontinuirane infuzije lijeka ADVATE nakon kirurškog zahvata (tijekom 10-14 dana nakon kirurškog zahvata). Tijekom cijelog tog vremena održavala se hemostaza te su se do 15. dana nakon kirurškog zahvata razine faktora VIII u plazmi i klirens vratili u normalne vrijednosti. Ispitivanja na inhibitor faktora VIII bila su negativna nakon završetka kontinuirane infuzije kao i po završetku studije.
- c) Nuspojava na lijek objašnjena u nastavku.
- d) Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Opis izabranijh nuspojavi

Nuspojave na lijek specifične za ostatne tvari iz proizvodnog postupka

Kod ispitivanja razvoja antitijela na proteine jajnih stanica kineskog hrčka (CHO), od 229 liječenijh bolesnika, u 3 je uočen trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 4 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo ali bez kliničkih simptoma. Od 229 bolesnika u kojijh su se ispitivala antitijela protiv mišjijh IgG, u 10 bolesnika uočen je trend povišenja titra, što je bilo statistički značajno, u 2 bolesnika povišenje se održalo ili su vrhovi titra bili prolazni, a u jednog bolesnika opaženo je i jedno i drugo. Četvero od tih bolesnika je nakon ponovljenijh izlaganja lijeku prijavilo izolirane slučajeve urtikarije, svrbeža, osipa te lagano povišenje broja eozinofila.

Preosjetljivost

Zabilježene su sljedeće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa, uključujući anafilaksiju: omaglica, parestezije, osip, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, naticanje lica, urtikarija i svrbež.

Pedijatrijska populacija

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenijh pedijatrijskih bolesnika (PUPs – *previously untreated paediatric patients*) i komplikacija vezanijh za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanijh za dob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktor krvi VIII. ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktor VIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. ADVATE sadrži rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki jednak glikoproteinu faktora VIII koji se nalazi u ljudskoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji se sastoji od 2332 aminokiseline s približnom molekularnom masom od 280 kD. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, oktokog alfa se veže na endogeni von Willebrandov faktor u krvnoj cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene aktivnosti faktora VIII. Posljedice su obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje mogu nastati spontano ili nakon ozljede ili kirurškog zahvata. Nadomjesnom terapijom, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja nedostatak faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Prikupljeni su podaci o liječenju metodom imunotolerancije (ITI – *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 11 prethodno neliječenih bolesnika. Za 30 pedijatrijskih bolesnika liječenih metodom imunotolerancije (u studiji 060703) proveden je retrospektivni pregled evidencije. U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabilježeno je liječenje metodom imunotolerancije u 44 pedijatrijska i odrasla bolesnika, od kojih je 36 završilo liječenje metodom imunotolerancije. Podaci pokazuju da je moguće postići imunološku toleranciju.

U studiji 060201, dvije sheme dugotrajnog profilaktičnog liječenja uspoređene su u 53 prethodno liječenih bolesnika: individualiziran režim doziranja na temelju farmakokinetike (u rasponu od 20 do 80 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 72 ± 6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 IU/kg svakih 48 ± 6 sati, n=30). Režim doziranja na temelju farmakokinetike (prema posebnoj formuli) bio je usmjeren održavanju najniže vrijednosti faktora VIII na razinama $\geq 1\%$ u razdoblju od 72 sati između doza. Podaci iz navedene studije pokazuju da su dva profilaktična režima doziranja usporediva što se tiče smanjenja stope krvarenja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADVATE u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) kod "liječenja metodom imunotolerancije (ITI - *Immune Tolerance Induction*) u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" te kod "liječenja i profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII)". (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sva farmakokinetička ispitivanja lijeka ADVATE bila su provedena na prethodno liječenim bolesnicima s teškom do srednje teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII \leq 2%). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem jednostupanjskog ispitivanja zgrušavanja.

Ukupno 195 ispitanika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema planu ispitivanja. Kategorije navedenih analiza za dojenčad (u dobi od 1 mjeseca do $<$ 2 godine), djecu (u dobi od 2 do $<$ 5 godina), stariju djecu (u dobi od 5 do $<$ 12 godina), adolescente (u dobi od 12 do $<$ 18 godina) i odrasle (u dobi od 18 godina i starije) korištene su za sažimanje farmakokinetičkih parametara, a dob je definirana kao dob u trenutku farmakokinetičke infuzije.

Tablica 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara lijeka ADVATE po dobnim skupinama bolesnika s teškom hemofilijom A (početna vrijednost faktora VIII $<$ 1%)					
Parametar (srednja vrijednost \pm standardna devijacija)	Dojenčad (n=5)	Djeca (n=30)	Starija djeca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupni AUC (IU*h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Prilagođeni prirast po jedinici doze pri C _{max} (IU/dl po IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poluvijek (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
Maksimalna koncentracija u plazmi nakon infuzije (IU/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (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
Klirens (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)} Izračunato kao (C_{max} - početna vrijednost faktora VIII) podijeljeno s dozom u IU/kg, gdje je C_{max} maksimalna izmjerena vrijednost faktora VIII nakon infuzije.

Sigurnost i hemostatska djelotvornost lijeka ADVATE u pedijatrijskoj populaciji slične su kao u odraslih bolesnika. Prilagođena vrijednost povrata i poluvijek ($t_{1/2}$) bili su za približno 20% manje u mlađe djece (mlađe od 6 godina života) u odnosu na odrasle bolesnike, što je za očekivati s obzirom na poznatu činjenicu da je volumen plazme po kilogramu tjelesne težine veći u mlađih bolesnika.

Farmakokinetički podaci za ADVATE u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, trenutno nisu dostupni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti.

Ispitivanje lokalne tolerancije provedene na kunićima pokazalo je da se ADVATE pripremljen s 2 ml sterilizirane vode za injekcije dobro tolerira nakon intravenske primjene. Na mjestu uboda primijećeno je lagano prolazno crvenilo nakon intraarterijske primjene i nakon paravenske primjene. Međutim, nisu primijećene povezane nepoželjne histopatološke promjene, što ukazuje na prolaznost te pojave.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Unutar roka valjanosti, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

ADVATE s uređajem BAXJECT II: Bočicu lijeka čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADVATE u sustavu BAXJECT III: Hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala su od stakla tipa I i zatvorene su čepovima od klorobutilne ili bromobutilne gume. Lijek dolazi u jednoj od sljedećih konfiguracija:

- ADVATE s uređajem BAXJECT II: Jedno pakiranje sastoji se od bočice s praškom, bočice s 2 ml otapala i uređaja za rekonstituciju (BAXJECT II).
- ADVATE u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sastoji se od sustava BAXJECT III spremnog za uporabu, u hermetički zatvorenom blisteru (bočica s praškom i bočica s 2 ml otapala već su pričvršćene na sustav za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon rekonstitucije lijeka, ADVATE se treba primijeniti intravenski.

Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica i/ili promjenu boje.

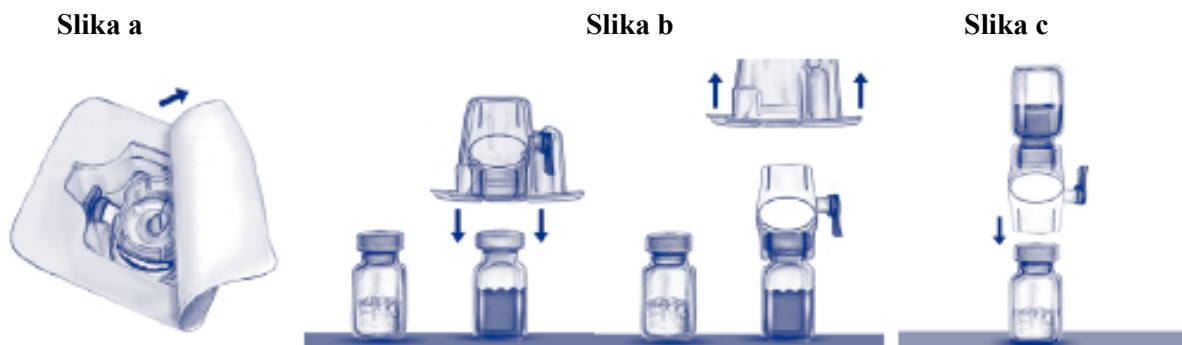
Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju naslage.

- Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.
- Primijeniti lijek u roku od tri sata od rekonstitucije otopine.
- Nakon rekonstitucije, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II

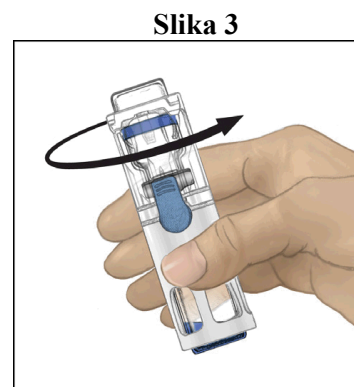
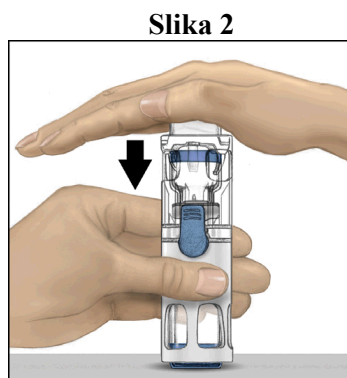
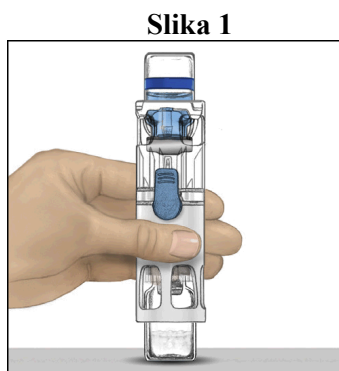
- Za rekonstituciju koristiti samo steriliziranu vodu za injekcije i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju lijeka.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 - Treba koristiti aseptičku tehniku
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za rekonstituciju se smiju koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za rekonstituciju priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno rekonstituirana otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

- Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.

1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Primjena

Treba koristiti aseptičku tehniku

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica, kad god to omogućavaju vrsta otopine i spremnika. Smije se upotrijebiti samo bistra i bezbojna otopina.

1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II / sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II / sustav BAXJECT III.
2. Preokrenite sustav (tako da bočica s rekonstituiranom otopinom bude na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
3. Odvojite štrcaljku.

4. Stavite leptir iglu na štrcaljku. Injicirajte intravenski. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. Prije i za vrijeme primjene lijeka ADVATE treba izmjeriti brzinu pulsa. Ako dođe do značajnijeg povećanja pulsa, smanjenjem brzine primjene ili privremenim prekidom injiciranja simptomi obično brzo nestaju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja će PSUR-eve za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU oktokoga alfa, približno 50 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 250 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Beč

Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 250 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ jedinici lijeka

250 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ jedinici lijeka

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU oktokoga alfa, približno 50 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 250 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/011

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 5 ml otapala već pričvršćeni u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 250

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

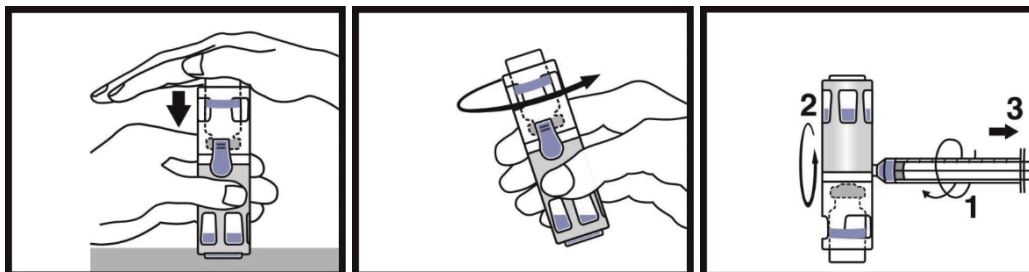
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 250

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ jedinici lijeka

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ jedinici lijeka

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica: 500 IU oktokoga alfa, približno 100 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 500 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU oktokoga alfa, približno 100 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 500 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/012

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 5 ml otapala već pričvršćeni u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

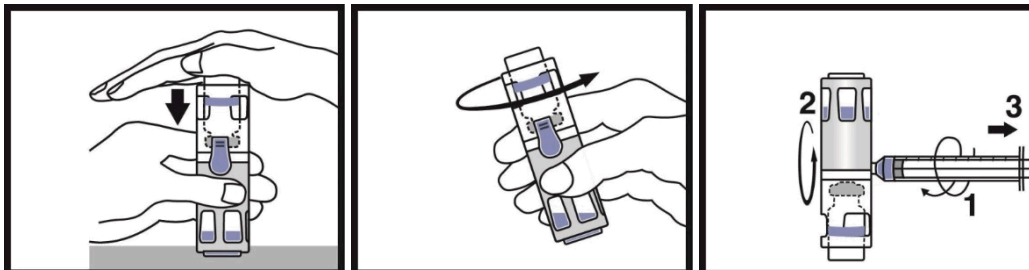
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 500

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ jedinici lijeka

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU oktokoga alfa, približno 200 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1000 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU oktokoga alfa, približno 200 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1000 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/013

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočica s praškom i 5 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

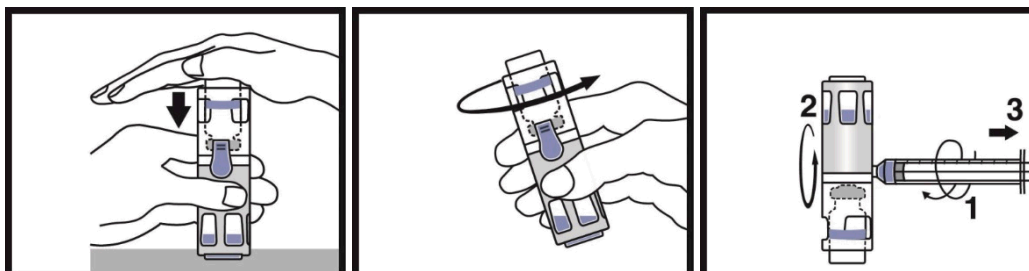
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1500 IU oktokoga alfa, približno 300 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1500 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1500 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1500 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1500 IU oktokoga alfa, približno 300 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1500 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/014

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 5 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1500

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

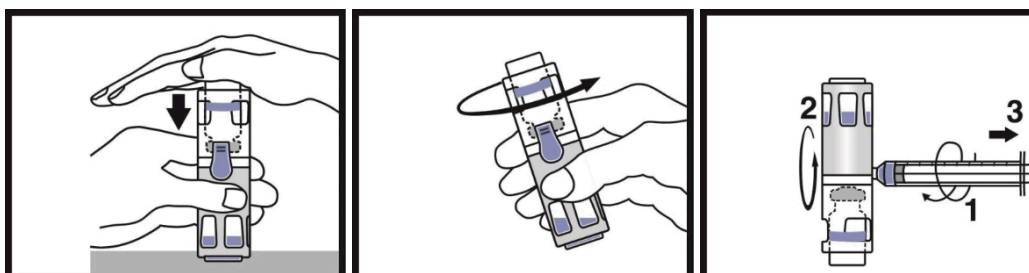
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1500

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 2000 IU oktokoga alfa, približno 400 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 2000 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2000 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 2000 IU oktokoga alfa, približno 400 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 2000 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/015

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočica s praškom i 5 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 2000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

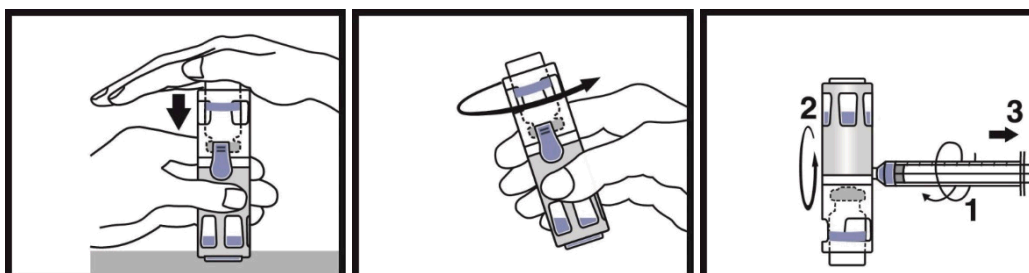
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 2000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 3000 IU oktokoga alfa, približno 600 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 3000 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Beč

Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3000 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 3000 IU oktokoga alfa, približno 600 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 3000 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 5 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/016

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 5 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 3000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

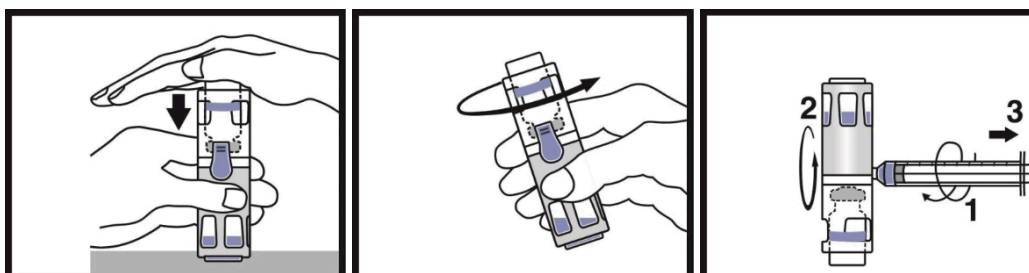
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 3000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU oktokoga alfa, približno 125 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 250 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:

Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Beč

Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 250 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU oktokoga alfa, približno 125 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 250 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/017

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 2 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 250

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

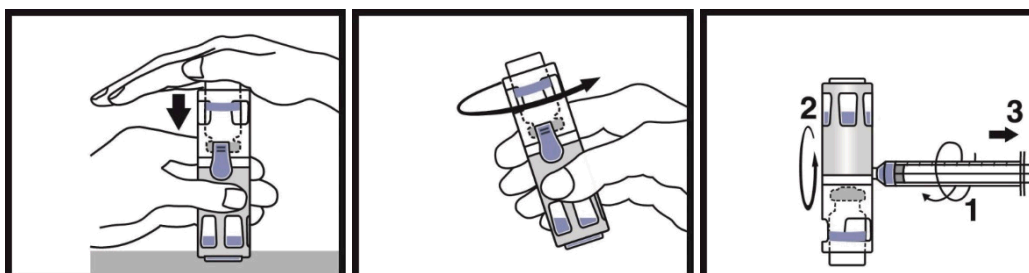
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 250

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ po težini, volumenu ili DOZNOJ jedinici lijeka

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU oktokoga alfa, približno 250 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 500 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/008

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADVATE 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU oktokoga alfa, približno 250 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 500 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/018

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 2 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 500

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

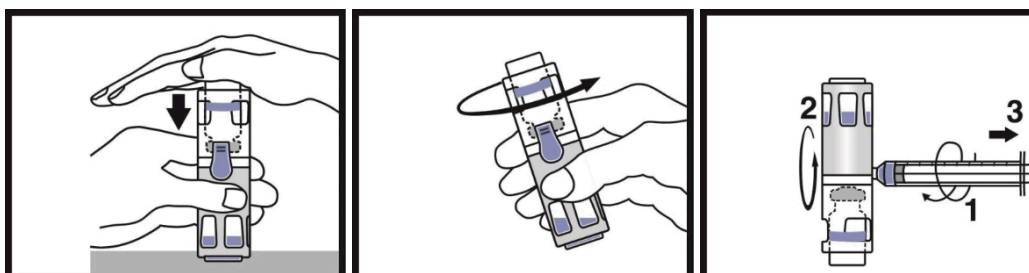
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 500

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU oktokoga alfa, približno 500 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1000 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/009

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU oktokoga alfa, približno 500 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1000 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/019

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 2 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

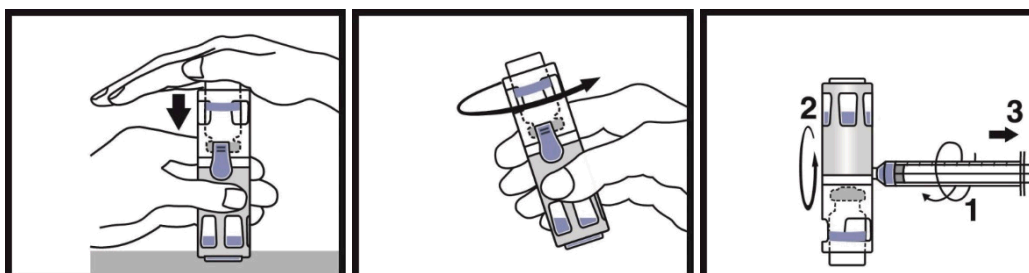
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (UREĐAJ BAXJECT II)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1500 IU oktokoga alfa, približno 750 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1500 IU oktokoga alfa, 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije, 1 uređaj BAXJECT II.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/010

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADVATE 1500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1500 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1500 IU oktokoga alfa

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1500 IU oktokoga alfa, približno 750 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbat 80, glutation (reducirani).
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s 1500 IU oktokoga alfa i 1 bočica s 2 ml sterilizirane vode za injekcije već pričvršćene na sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Kraj šestomjesečnog razdoblja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:
Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/271/020

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADVATE 1500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

Za intravensku primjenu, nakon pripreme otopine.

Primijeniti odmah, ili u roku od 3 sata nakon pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočica s praškom i 2 ml otapala već pričvršćeni na sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADVATE 1500

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG

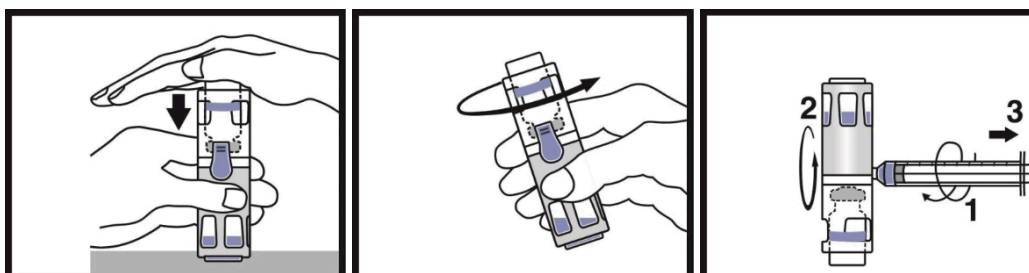
3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADVATE 1500

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sterilizirana voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADVATE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE
3. Kako primjenjivati ADVATE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADVATE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. što je advate i za što se koristi

ADVATE kao djelatnu tvar sadrži oktokog alfa, ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA. Faktor VIII je nužan u krvi kako bi se stvorio ugrušak i zaustavilo krvarenje. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) njega nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADVATE se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom A (nasljedni poremećaj krvarenja koji je prouzročen nedostatkom faktora VIII).

ADVATE je proizveden bez dodataka proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom cijelog postupka proizvodnje.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE

Nemojte primjenjivati ADVATE

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine miša ili hrčka.

U slučaju nejasnoća, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADVATE. Trebate obavijestiti svog liječnika ako ste prethodno bili liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, osobito ako su se u Vas razvili inhibitori, budući da ste onda izloženi većem riziku da se u Vas ponovno pojave inhibitori. Inhibitori su antitijela

koja blokiraju faktor VIII i time smanjuju djelotvornost lijeka ADVATE u prevenciji ili kontroli krvarenja. Stvaranje inhibitora poznata je komplikacija u liječenju hemofilije A. Ako krvarenje niste uspjeli staviti pod nadzor s lijekom ADVATE, odmah se obratite svom liječniku.

Postoji opasnost, koja je rijetka, da u Vas nastupi anafilaktička reakcija (teška, iznenadna alergijska reakcija) na ADVATE. Zbog toga morate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija kao što su osip, koprivnjača, opći svrbež, naticanje usana i jezika, poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima, opći osjećaj slabosti te omaglica. Ovi simptomi mogu sačinjavati rane simptome anafilaktičkog šoka, čiji dodatni pokazatelji mogu biti omaglica, gubitak svijesti te iznimno teške poteškoće u disanju.

Ako se u Vas pojavi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite injekciju te obavijestite svog liječnika. Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skoro) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Bolesnici u kojih su se razvili inhibitori faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADVATE, odmah se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu (u dobi od 0 do 18 godina).

Drugi lijekovi i ADVATE

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADVATE nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

ADVATE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati ADVATE

Liječenje lijekom ADVATE će započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Doza lijeka ADVATE (izražena u međunarodnim jedinicama ili IU) koju će izračunati liječnik ovisiti će o Vašem stanju i tjelesnoj težini, kao i o tome hoćete li lijek uzimati za prevenciju ili liječenje krvarenja. Učestalost davanja ovisiti će o učinkovitosti lijeka ADVATE u Vas.

Nadomjesno liječenje lijekom ADVATE obično je doživotno.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza je između 20 i 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine, svakih 2 do 3 dana. Ipak, u nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci uzimanja ili više doze.

Liječenje krvarenja

Doza oktokoga alfa izračunava se ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i razini faktora VIII koja se želi postići. Ciljna razina faktora VIII ovisiti će o težini i mjestu krvarenja.

$$\text{Doza (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\% od normalne vrijednosti)} \times 0,5$$

Ako imate dojam da je učinak lijeka ADVATE nedostatan, obratite se svom liječniku. Liječnik će napraviti potrebna laboratorijska ispitivanja kako bi provjerio je li razina faktora VIII u Vas zadovoljavajuća. To je osobito važno ako ćete imati veći kirurški zahvat.

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina)

Doziranje kod liječenja krvarenja u djece ne razlikuje se od odraslih bolesnika. Za prevenciju krvarenja u djece mlađe od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno. Primjena lijeka ADVATE u djece (u venu) jednaka je kao u odraslih. Centralni venski kateter može biti neophodan kod učestalih infuzija faktora VIII.

Kako se daje ADVATE

ADVATE će Vam obično dati liječnik ili medicinska sestra injiciranjem u venu (intravenski). Injekciju lijeka ADVATE Vam također može dati i netko drugi pa i Vi sami sebi, ali tek nakon odgovarajućeg osposobljavanja. Detaljne upute za samostalno davanje nalaze se na kraju ove Upute o lijeku.

Ako primijenite više ADVATE nego što ste trebali

Uvijek uzmite ADVATE točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni. Ako ste primijenili veću dozu lijeka ADVATE od preporučene, čim prije se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti ADVATE

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite uzimati lijek kako Vam je savjetovao liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADVATE

Ne smijete prekinuti primjenjivati ADVATE bez prethodnog odobrenja Vašeg liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se jave **teške, iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke), injekcija se **mora odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti svom liječniku** ako se pojavi bilo koji od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača, opći svrbež,
- naticanje usana i jezika,
- poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima,
- opći osjećaj slabosti,
- omaglica te gubitak svijesti.

Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skorašnju) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas

ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za djecu koja ranije nisu bila liječena lijekovima faktora VIII).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
glavobolja i vrućica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja)), omaglica, gripa, nesvjestica, neuobičajeni otkucaji srca, crvene izbočine na koži koje svrbe, nelagoda u prsima, modrica na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, svrbež, pojačano znojenje, neobičan okus u ustima, navale vrućine, migrena, oštećenje pamćenja, zimica, proljev, mučnina, povraćanje, nedostatak zraka, grlobolja, infekcija limfnih žila, bljedoća kože, upala oka, osip, prekomjerno znojenje, naticanje stopala i nogu, smanjen postotak crvenih krvnih stanica, porast u broju jedne vrste bijelih krvnih stanica (monocita) te bol u gornjem dijelu trbuha ili donjem dijelu prsišta.

Nuspojave vezane uz kirurški zahvat

infekcije povezane s kateterom, smanjeni broj crvenih krvnih stanica, naticanje ruku i nogu i zglobova, produljeno krvarenje nakon uklanjanja drena, sniženje razine faktora VIII i postoperativna modrica.

Nuspojave vezane uz centralni venski kateter

infekcije povezane s kateterom, sustavna infekcija i lokalni krvni ugrušak na mjestu postavljanja katetera.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) potencijalno životno ugrožavajuće reakcije (anafilaksija) i ostale alergijske reakcije (preosjetljivost), opći poremećaji (umor, nedostatak energije).

Dodatne nuspojave u djece

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika (PUPs – previously untreated paediatric patients) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADVATE

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, bočica s praškom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednokratnom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. U tom slučaju, ovaj lijek ističe na kraju tog šestomjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutom na bočici lijeka, što god prije nastupi. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog razdoblja čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu valja odgovarajuće zbrinuti.

Nakon potpunog otapanja praška, lijek se mora odmah primijeniti.

Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADVATE sadrži

- Djelatna tvar je oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom sadrži nominalno – 250, 500, 1000, 1500, 2000 ili 3000 IU oktokoga alfa.
- Pomoćne tvari su manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 i glutation (reducirani).

Bočica s otapalom: 5 ml sterilizirane vode za injekcije

Kako ADVATE izgleda i sadržaj pakiranja

ADVATE je rastresit prašak bijele do gotovo bijele boje. Otopina je nakon pripreme bistra, bezbojna i ne sadrži vidljive čestice.

Svako pakiranje također sadrži uređaj za pripremu otopine (BAXJECT II).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.


Upute za pripremu otopine i primjenu

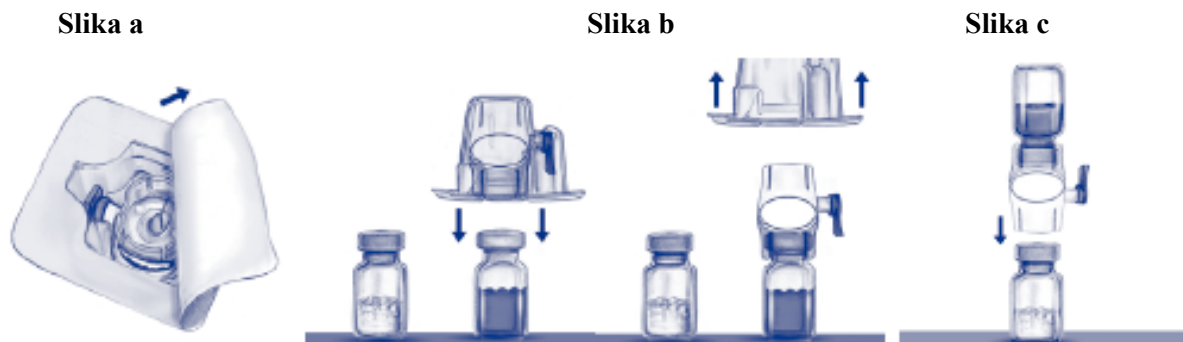
Tijekom pripreme otopine kao i primjene lijeka mora se koristiti aseptička tehnika.

Za pripremu otopine smiju se koristiti samo priložena sterilizirana voda za injekcije i uređaj za pripremu otopine koji se nalaze u svakom pakiranju lijeka ADVATE. ADVATE se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka.

Upute za pripremu otopine

- Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti, koji je otisnut na naljepnicama i kutiji.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajivosti, u skladu sa simbolom: .
 - Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15°C i 25°C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajivosti.
 6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
 7. Za pripremu otopine smiju se koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za pripremu otopine priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
 8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno pripremljena otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon pripreme treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



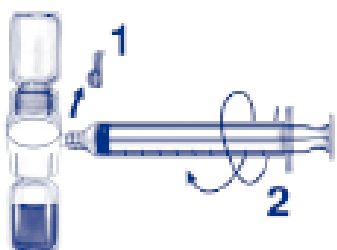
Upute za primjenu injekcije

Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.

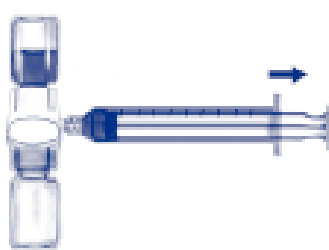
Važna napomena:

- Ne smijete sami sebi dati injekciju, ako Vas liječnik ili medicinska sestra nisu posebno obučili za to.
 - Pripremljenu otopinu morate prije primjene dobro pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). ADVATE ne smijete primijeniti ako otopina nije potpuno bistra ili ako se prašak nije u potpunosti otopio.
1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II (slika d).
 2. Preokrenite sustav (tako da bočica s pripremljenom otopinom bude na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip (slika e).
 3. Odvojite štrcaljku.
 4. Stavite leptir iglu na štrcaljku i injicirajte otopinu u venu. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. (Vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").
 5. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno propisima.

Slika d



Slika e



Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kada se pojavi krvarenje

U primjerima niže navedenih događaja povezanih s krvarenjem, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji.

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematom.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADVATE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE
3. Kako primjenjivati ADVATE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADVATE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADVATE i za što se koristi

ADVATE kao djelatnu tvar sadrži oktokog alfa, ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA. Faktor VIII je nužan u krvi kako bi se stvorio ugrušak i zaustavilo krvarenje. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) njega nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADVATE se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom A (nasljedni poremećaj krvarenja koji je prouzročen nedostatkom faktora VIII).

ADVATE je proizveden bez dodataka proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom cijelog postupka proizvodnje.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE

Nemojte primjenjivati ADVATE

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine miša ili hrčka.

U slučaju nejasnoća, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADVATE. Trebate obavijestiti svog liječnika ako ste prethodno bili liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, osobito ako su se u Vas razvili inhibitori, budući da ste onda izloženi većem riziku da se u Vas ponovno pojave inhibitori. Inhibitori su antitijela

koja blokiraju faktor VIII i time smanjuju djelotvornost lijeka ADVATE u prevenciji ili kontroli krvarenja. Stvaranje inhibitora poznata je komplikacija u liječenju hemofilije A. Ako krvarenje niste uspjeli staviti pod nadzor s lijekom ADVATE, odmah se obratite svom liječniku.

Postoji opasnost, koja je rijetka, da u Vas nastupi anafilaktička reakcija (teška, iznenadna alergijska reakcija) na ADVATE. Zbog toga morate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija kao što su osip, koprivnjača, opći svrbež, naticanje usana i jezika, poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima, opći osjećaj slabosti te omaglica. Ovi simptomi mogu sačinjavati rane simptome anafilaktičkog šoka, čiji dodatni pokazatelji mogu biti omaglica, gubitak svijesti te iznimno teške poteškoće u disanju.

Ako se u Vas pojavi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite injekciju te obavijestite svog liječnika. Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skoro) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Bolesnici u kojih su se razvili inhibitori faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADVATE, odmah se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu (u dobi od 0 do 18 godina).

Drugi lijekovi i ADVATE

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADVATE nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

ADVATE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati ADVATE

Liječenje lijekom ADVATE će započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Doza lijeka ADVATE (izražena u međunarodnim jedinicama ili IU) koju će izračunati liječnik ovisiti će o Vašem stanju i tjelesnoj težini, kao i o tome hoćete li lijek uzimati za prevenciju ili liječenje krvarenja. Učestalost davanja ovisiti će o učinkovitosti lijeka ADVATE u Vas.

Nadomjesno liječenje lijekom ADVATE obično je doživotno.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza je između 20 i 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine, svakih 2 do 3 dana. Ipak, u nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci uzimanja ili više doze.

Liječenje krvarenja

Doza oktokoga alfa izračunava se ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i razini faktora VIII koja se želi postići. Ciljna razina faktora VIII ovisiti će o težini i mjestu krvarenja.

$$\text{Doza (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\% od normalne vrijednosti)} \times 0,5$$

Ako imate dojam da je učinak lijeka ADVATE nedostatan, obratite se svom liječniku. Liječnik će napraviti potrebna laboratorijska ispitivanja kako bi provjerio je li razina faktora VIII u Vas zadovoljavajuća. To je osobito važno ako ćete imati veći kirurški zahvat.

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina)

Doziranje kod liječenja krvarenja u djece ne razlikuje se od odraslih bolesnika. Za prevenciju krvarenja u djece mlađe od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno. Primjena lijeka ADVATE u djece (u venu) jednaka je kao u odraslih. Centralni venski kateter može biti neophodan kod učestalih infuzija faktora VIII.

Kako se daje ADVATE

ADVATE će Vam obično dati liječnik ili medicinska sestra injiciranjem u venu (intravenski). Injekciju lijeka ADVATE Vam također može dati i netko drugi pa i Vi sami sebi, ali tek nakon odgovarajućeg osposobljavanja. Detaljne upute za samostalno davanje nalaze se na kraju ove Upute o lijeku.

Ako primijenite više ADVATE nego što ste trebali

Uvijek uzmite ADVATE točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni. Ako ste primijenili veću dozu lijeka ADVATE od preporučene, čim prije se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti ADVATE

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite uzimati lijek kako Vam je savjetovao liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADVATE

Ne smijete prekinuti primjenjivati ADVATE bez prethodnog odobrenja Vašeg liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se jave **teške, iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke), injekcija se **mora odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti svom liječniku** ako se pojavi bilo koji od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača, opći svrbež,
- naticanje usana i jezika,
- poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima,
- opći osjećaj slabosti,
- omaglica te gubitak svijesti.

Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skorašnju) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas

ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za djecu koja ranije nisu bila liječena lijekovima faktora VIII).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
glavobolja i vrućica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja)), omaglica, gripa, nesvjestica, neuobičajeni otkucaji srca, crvene izbočine na koži koje svrbe, nelagoda u prsima, modrica na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, svrbež, pojačano znojenje, neobičan okus u ustima, navale vrućine, migrena, oštećenje pamćenja, zimica, proljev, mučnina, povraćanje, nedostatak zraka, grlobolja, infekcija limfnih žila, bljedoća kože, upala oka, osip, prekomjerno znojenje, naticanje stopala i nogu, smanjen postotak crvenih krvnih stanica, porast u broju jedne vrste bijelih krvnih stanica (monocita) te bol u gornjem dijelu trbuha ili donjem dijelu prsišta.

Nuspojave vezane uz kirurški zahvat

infekcije povezane s kateterom, smanjeni broj crvenih krvnih stanica, naticanje ruku i nogu i zglobova, produljeno krvarenje nakon uklanjanja drena, sniženje razine faktora VIII i postoperativna modrica.

Nuspojave vezane uz centralni venski kateter

infekcije povezane s kateterom, sustavna infekcija i lokalni krvni ugrušak na mjestu postavljanja katetera.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) potencijalno životno ugrožavajuće reakcije (anafilaksija) i ostale alergijske reakcije (preosjetljivost), opći poremećaji (umor, nedostatak energije).

Dodatne nuspojave u djece

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječene pedijatrijskih bolesnika (PUPs – previously untreated paediatric patients) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADVATE

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, blister s lijekom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednokratnom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. U tom slučaju, ovaj lijek ističe na kraju tog šestomjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutom na blisteru, što god prije nastupi. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog razdoblja čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Blister s lijekom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu valja odgovarajuće zbrinuti.

Nakon potpunog otapanja praška, lijek se mora odmah primijeniti.

Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADVATE sadrži

- Djelatna tvar je oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom sadrži nominalno – 250, 500, 1000, 1500, 2000 ili 3000 IU oktokoga alfa.
- Pomoćne tvari su manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 i glutation (reducirani).

Bočica s otapalom: 5 ml sterilizirane vode za injekcije

Kako ADVATE izgleda i sadržaj pakiranja

ADVATE je rastresit prašak bijele do gotovo bijele boje. Otopina je nakon pripreme bistra, bezbojna i ne sadrži vidljive čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

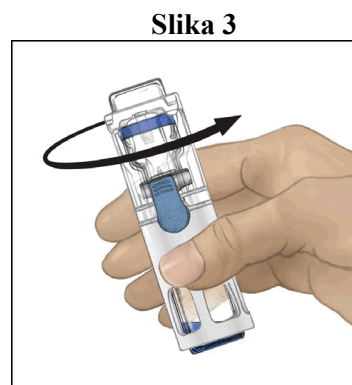
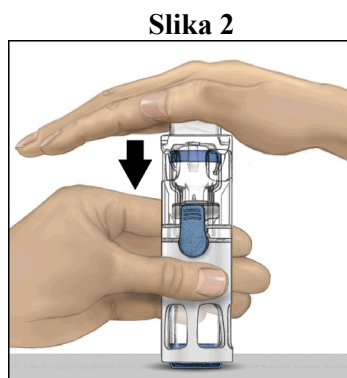
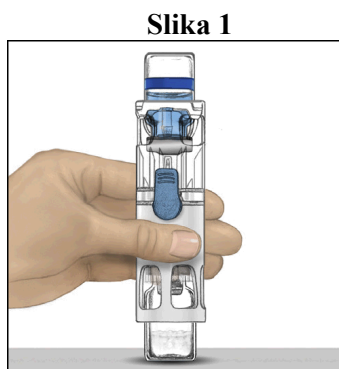
Upute za pripremu otopine i primjenu

ADVATE se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka.

Upute za pripremu otopine

- Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti, koji je otisnut na naljepnicama i kutiji.
 - Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.
 - Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak
1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
 3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
 4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
 5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
 6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Upute za primjenu injekcije

Tijekom primjene lijeka mora se koristiti aseptička tehnika.

Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.

Važna napomena:

- Ne smijete sami sebi dati injekciju, ako Vas liječnik ili medicinska sestra nisu posebno obučili za to.
 - Pripremljenu otopinu morate prije primjene dobro pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). ADVATE ne smijete primijeniti ako otopina nije potpuno bistra ili ako se prašak nije u potpunosti otopio.
1. Uklonite plavi zatvarač sa sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na sustav BAXJECT III.
 2. Preokrenite sustav (tako da bočica s pripremljenom otopinom bude na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
 3. Odvojite štrcaljku.
 4. Stavite leptir iglu na štrcaljku i injicirajte otopinu u venu. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. (Vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").
 5. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno propisima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kada se pojavi krvarenje

U primjerima niže navedenih događaja povezanih s krvarenjem, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji.

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja. Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

- Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADVATE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE
3. Kako primjenjivati ADVATE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADVATE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADVATE i za što se koristi

ADVATE kao djelatnu tvar sadrži oktokog alfa, ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA. Faktor VIII je nužan u krvi kako bi se stvorio ugrušak i zaustavilo krvarenje. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) njega nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADVATE se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom A (nasljedni poremećaj krvarenja koji je prouzročen nedostatkom faktora VIII).

ADVATE je proizveden bez dodataka proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom cijelog postupka proizvodnje.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE

Nemojte primjenjivati ADVATE

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine miša ili hrčka.

U slučaju nejasnoća, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADVATE. Trebate obavijestiti svog liječnika ako ste prethodno bili liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, osobito ako su se u Vas razvili inhibitori, budući da ste onda izloženi većem riziku da se u Vas ponovno pojave inhibitori. Inhibitori su antitijela koja blokiraju faktor VIII i time smanjuju djelotvornost lijeka ADVATE u prevenciji ili kontroli

krvarenja. Stvaranje inhibitora poznata je komplikacija u liječenju hemofilije A. Ako krvarenje niste uspjeli staviti pod nadzor s lijekom ADVATE, odmah se obratite svom liječniku.

Postoji opasnost, koja je rijetka, da u Vas nastupi anafilaktička reakcija (teška, iznenadna alergijska reakcija) na ADVATE. Zbog toga morate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija kao što su osip, koprivnjača, opći svrbež, naticanje usana i jezika, poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima, opći osjećaj slabosti te omaglica. Ovi simptomi mogu sačinjavati rane simptome anafilaktičkog šoka, čiji dodatni pokazatelji mogu biti omaglica, gubitak svijesti te iznimno teške poteškoće u disanju.

Ako se u Vas pojavi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite injekciju te obavijestite svog liječnika. Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skoro) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Bolesnici u kojih su se razvili inhibitori faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADVATE, odmah se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu (u dobi od 0 do 18 godina).

Drugi lijekovi i ADVATE

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADVATE nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

ADVATE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija za odraslu osobu.

Kriva primjena lijeka ADVATE

Treba izbjegavati krivu primjenu (injiciranje u arteriju ili izvan vene) jer na mjestu uboda mogu nastati blage, kratkotrajne reakcije, poput modrica i crvenila.

3. Kako primjenjivati ADVATE

Liječenje lijekom ADVATE će započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Doza lijeka ADVATE (izražena u međunarodnim jedinicama ili IU) koju će izračunati liječnik ovisiti će o Vašem stanju i tjelesnoj težini, kao i o tome hoćete li lijek uzimati za prevenciju ili liječenje krvarenja. Učestalost davanja ovisiti će o učinkovitosti lijeka ADVATE u Vas. Nadomjesno liječenje lijekom ADVATE obično je doživotno.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza je između 20 i 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine, svakih 2 do 3 dana. Ipak, u nekim slučajevima, osobito u mladih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci uzimanja ili više doze.

Liječenje krvarenja

Doza oktokoga alfa izračunava se ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i razini faktora VIII koja se želi postići. Ciljna razina faktora VIII ovisiti će o težini i mjestu krvarenja.

$$\text{Doza (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\% od normalne vrijednosti)} \times 0,5$$

Ako imate dojam da je učinak lijeka ADVATE nedostatan, obratite se svom liječniku. Liječnik će napraviti potrebna laboratorijska ispitivanja kako bi provjerio je li razina faktora VIII u Vas zadovoljavajuća. To je osobito važno ako ćete imati veći kirurški zahvat.

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina)

Doziranje kod liječenja krvarenja u djece ne razlikuje se od odraslih bolesnika. Za prevenciju krvarenja u djece mlađe od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno. Primjena lijeka ADVATE u djece (u venu) jednaka je kao u odraslih. Centralni venski kateter može biti neophodan kod učestalih infuzija faktora VIII.

Zbog smanjenog volumena injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, dodatno se smanjuje vrijeme za reagiranje na reakciju preosjetljivosti tijekom injiciranja. Stoga se preporučuje oprez tijekom injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, naročito u djece.

Kako se daje ADVATE

ADVATE će Vam obično dati liječnik ili medicinska sestra injiciranjem u venu (intravenski). Injekciju lijeka ADVATE Vam također može dati i netko drugi pa i Vi sami sebi, ali tek nakon odgovarajućeg osposobljavanja. Detaljne upute za samostalno davanje nalaze se na kraju ove Upute o lijeku.

Ako primijenite više ADVATE nego što ste trebali

Uvijek uzmite ADVATE točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni. Ako ste primijenili veću dozu lijeka ADVATE od preporučene, čim prije se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti ADVATE

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite uzimati lijek kako Vam je savjetovao liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADVATE

Ne smijete prekinuti primjenjivati ADVATE bez prethodnog odobrenja Vašeg liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se jave **teške, iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke), injekcija se **mora odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti svom liječniku** ako se pojavi bilo koji od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača, opći svrbež,
- naticanje usana i jezika,
- poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima,

- opći osjećaj slabosti,
- omaglica te gubitak svijesti.

Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skorašnju) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za djecu koja ranije nisu bila liječena lijekovima faktora VIII).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
glavobolja i vrućica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja)), omaglica, gripa, nesvjestica, neuobičajeni otkucaji srca, crvene izbočine na koži koje svrbe, nelagoda u prsima, modrica na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, svrbež, pojačano znojenje, neobičan okus u ustima, navale vrućine, migrena, oštećenje pamćenja, zimica, proljev, mučnina, povraćanje, nedostatak zraka, grlobolja, infekcija limfnih žila, bljedoća kože, upala oka, osip, prekomjerno znojenje, naticanje stopala i nogu, smanjen postotak crvenih krvnih stanica, porast u broju jedne vrste bijelih krvnih stanica (monocita) te bol u gornjem dijelu trbuha ili donjem dijelu prsišta.

Nuspojave vezane uz kirurški zahvat

infekcije povezane s kateterom, smanjeni broj crvenih krvnih stanica, naticanje ruku i nogu i zglobova, produljeno krvarenje nakon uklanjanja drena, sniženje razine faktora VIII i postoperativna modrica.

Nuspojave vezane uz centralni venski kateter

infekcije povezane s kateterom, sustavna infekcija i lokalni krvni ugrušak na mjestu postavljanja katetera.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) potencijalno životno ugrožavajuće reakcije (anafilaksija) i ostale alergijske reakcije (preosjetljivost), opći poremećaji (umor, nedostatak energije).

Dodatne nuspojave u djece

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neličenih pedijatrijskih bolesnika (PUPS – previously untreated paediatric patients) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADVATE

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, bočica s praškom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednokratnom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. U tom slučaju, ovaj lijek ističe na kraju tog šestomjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutom na bočici lijeka, što god prije nastupi. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog razdoblja čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu valja odgovarajuće zbrinuti.

Nakon potpunog otapanja praška, lijek se mora odmah primijeniti.

Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADVATE sadrži

- Djelatna tvar je oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom sadrži nominalno – 250, 500, 1000 ili 1500 IU oktokoga alfa.
- Pomoćne tvari su manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 i glutation (reducirani).

Bočica s otapalom: 2 ml sterilizirane vode za injekcije

Kako ADVATE izgleda i sadržaj pakiranja

ADVATE je rastresit prašak bijele do gotovo bijele boje. Otopina je nakon pripreme bistra, bezbojna i ne sadrži vidljive čestice.

Svako pakiranje također sadrži uređaj za pripremu otopine (BAXJECT II).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.


Upute za pripremu otopine i primjenu

Tijekom pripreme otopine kao i primjene lijeka mora se koristiti aseptička tehnika.

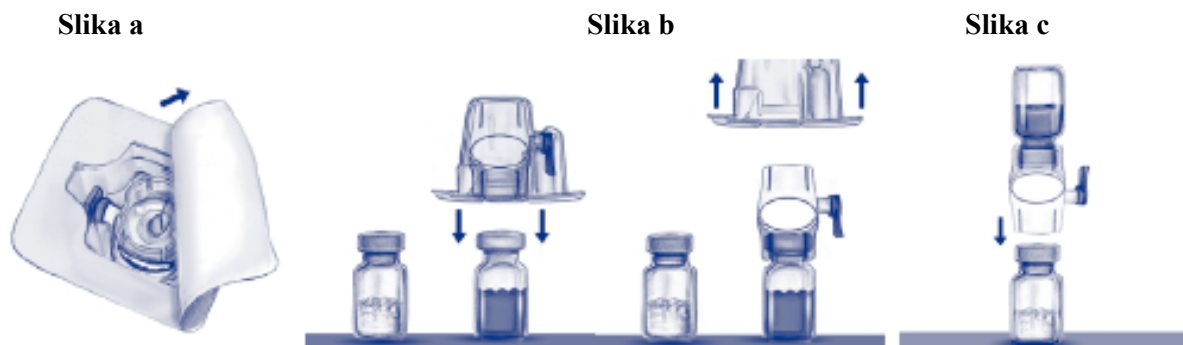
Za pripremu otopine smiju se koristiti samo priložena sterilizirana voda za injekcije i uređaj za pripremu otopine koji se nalaze u svakom pakiranju lijeka ADVATE. ADVATE se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka.

Upute za pripremu otopine

- Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti, koji je otisnut na naljepnicama i kutiji.
 - Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajnosti, u skladu sa simbolom: .
 - Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
1. Ako se lijek još uvijek čuva u hladnjaku, izvadite bočice s ADVATE praškom i otapalom iz hladnjaka i ostavite ih da se zagriju na sobnu temperaturu (između 15°C i 25°C).
 2. Ruke temeljito operite sapunom i toplom vodom.
 3. Uklonite zatvarače s bočica u kojima su prašak i otapalo.
 4. Očistite čepove koristeći vate natopljene alkoholom. Stavite bočice na ravnu i čistu površinu.
 5. Otvorite papirnati pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II, pazite da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (slika a). Ne vadite uređaj iz pakiranja. Ne upotrebljavati ako su uređaj BAXJECT II, njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajnosti.

6. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom. Primate pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite s uređaja BAXJECT II (slika b). Ne uklanjajte plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II.
7. Za pripremu otopine smiju se koristiti samo sterilizirana voda za injekcije i uređaj za pripremu otopine priloženi u pakiranju. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite bijeli plastični šiljak kroz čep bočice s praškom ADVATE. Otapalo će zbog vakuuma prijeći u bočicu s praškom ADVATE (slika c).
8. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak ADVATE potpuno otopi, jer nepotpuno pripremljena otopina neće moći proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Otopina nakon pripreme treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



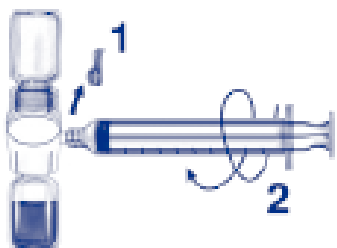
Upute za primjenu injekcije

Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.

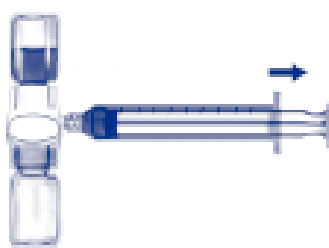
Važna napomena:

- Ne smijete sami sebi dati injekciju, ako Vas liječnik ili medicinska sestra nisu posebno obučili za to.
 - Pripremljenu otopinu morate prije primjene dobro pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). ADVATE ne smijete primijeniti ako otopina nije potpuno bistra ili ako se prašak nije u potpunosti otopio.
1. Uklonite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT II (slika d).
 2. Preokrenite sustav (tako da bočica s pripremljenom otopinom bude na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip (slika e).
 3. Odvojite štrcaljku.
 4. Stavite leptir iglu na štrcaljku i injicirajte otopinu u venu. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. (Vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").
 5. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno propisima.

Slika d



Slika e



Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kada se pojavi krvarenje

U primjerima niže navedenih događaja povezanih s krvarenjem, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji.

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADVATE 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADVATE 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADVATE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE
3. Kako primjenjivati ADVATE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADVATE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADVATE i za što se koristi

ADVATE kao djelatnu tvar sadrži oktokog alfa, ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA. Faktor VIII je nužan u krvi kako bi se stvorio ugrušak i zaustavilo krvarenje. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) njega nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADVATE se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u bolesnika svih dobnih skupina s hemofilijom A (nasljedni poremećaj krvarenja koji je prouzročen nedostatkom faktora VIII).

ADVATE je proizveden bez dodataka proteina ljudskog ili životinjskog podrijetla tijekom cijelog postupka proizvodnje.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADVATE

Nemojte primjenjivati ADVATE

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine miša ili hrčka.

U slučaju nejasnoća, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADVATE. Trebate obavijestiti svog liječnika ako ste prethodno bili liječeni lijekovima koji sadrže faktor VIII, osobito ako su se u Vas razvili inhibitori, budući da ste onda izloženi većem riziku da se u Vas ponovno pojave inhibitori. Inhibitori su antitijela koja blokiraju faktor VIII i time smanjuju djelotvornost lijeka ADVATE u prevenciji ili kontroli

krvarenja. Stvaranje inhibitora poznata je komplikacija u liječenju hemofilije A. Ako krvarenje niste uspjeli staviti pod nadzor s lijekom ADVATE, odmah se obratite svom liječniku.

Postoji opasnost, koja je rijetka, da u Vas nastupi anafilaktička reakcija (teška, iznenadna alergijska reakcija) na ADVATE. Zbog toga morate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija kao što su osip, koprivnjača, opći svrbež, naticanje usana i jezika, poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima, opći osjećaj slabosti te omaglica. Ovi simptomi mogu sačinjavati rane simptome anafilaktičkog šoka, čiji dodatni pokazatelji mogu biti omaglica, gubitak svijesti te iznimno teške poteškoće u disanju.

Ako se u Vas pojavi bilo koji od ovih simptoma, odmah prekinite injekciju te obavijestite svog liječnika. Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skoro) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Bolesnici u kojih su se razvili inhibitori faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADVATE, odmah se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza isti su u odraslih kao i za djecu (u dobi od 0 do 18 godina).

Drugi lijekovi i ADVATE

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete ili ste nedavno primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADVATE nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

ADVATE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija za odraslu osobu.

Kriva primjena lijeka ADVATE

Treba izbjegavati krivu primjenu (injiciranje u arteriju ili izvan vene) jer na mjestu uboda mogu nastati blage, kratkotrajne reakcije, poput modrica i crvenila.

3. Kako primjenjivati ADVATE

Liječenje lijekom ADVATE će započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Doza lijeka ADVATE (izražena u međunarodnim jedinicama ili IU) koju će izračunati liječnik ovisiti će o Vašem stanju i tjelesnoj težini, kao i o tome hoćete li lijek uzimati za prevenciju ili liječenje krvarenja. Učestalost davanja ovisiti će o učinkovitosti lijeka ADVATE u Vas. Nadomjesno liječenje lijekom ADVATE obično je doživotno.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza je između 20 i 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine, svakih 2 do 3 dana. Ipak, u nekim slučajevima, osobito u mladih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci uzimanja ili više doze.

Liječenje krvarenja

Doza oktokoga alfa izračunava se ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i razini faktora VIII koja se želi postići. Ciljna razina faktora VIII ovisiti će o težini i mjestu krvarenja.

$$\text{Doza (IU)} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\% od normalne vrijednosti)} \times 0,5$$

Ako imate dojam da je učinak lijeka ADVATE nedostatan, obratite se svom liječniku. Liječnik će napraviti potrebna laboratorijska ispitivanja kako bi provjerio je li razina faktora VIII u Vas zadovoljavajuća. To je osobito važno ako ćete imati veći kirurški zahvat.

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 0 do 18 godina)

Doziranje kod liječenja krvarenja u djece ne razlikuje se od odraslih bolesnika. Za prevenciju krvarenja u djece mlađe od 6 godina života, preporučuju se doze od 20 do 50 IU po kg tjelesne težine 3 do 4 puta tjedno. Primjena lijeka ADVATE u djece (u venu) jednaka je kao u odraslih. Centralni venski kateter može biti neophodan kod učestalih infuzija faktora VIII.

Zbog smanjenog volumena injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, dodatno se smanjuje vrijeme za reagiranje na reakciju preosjetljivosti tijekom injiciranja. Stoga se preporučuje oprez tijekom injiciranja lijeka ADVATE pripremljenog s 2 ml, naročito u djece.

Kako se daje ADVATE

ADVATE će Vam obično dati liječnik ili medicinska sestra injiciranjem u venu (intravenski). Injekciju lijeka ADVATE Vam također može dati i netko drugi pa i Vi sami sebi, ali tek nakon odgovarajućeg osposobljavanja. Detaljne upute za samostalno davanje nalaze se na kraju ove Upute o lijeku.

Ako primijenite više ADVATE nego što ste trebali

Uvijek uzmite ADVATE točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ako niste sigurni. Ako ste primijenili veću dozu lijeka ADVATE od preporučene, čim prije se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti ADVATE

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite uzimati lijek kako Vam je savjetovao liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADVATE

Ne smijete prekinuti primjenjivati ADVATE bez prethodnog odobrenja Vašeg liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se jave **teške, iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke), injekcija se **mora odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti svom liječniku** ako se pojavi bilo koji od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača, opći svrbež,
- naticanje usana i jezika,
- poteškoće u disanju, piskanje, stezanje u prsima,

- opći osjećaj slabosti,
- omaglica te gubitak svijesti.

Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (skorašnju) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 osoba) mogu nastati inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 osoba). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za djecu koja ranije nisu bila liječena lijekovima faktora VIII).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
glavobolja i vrućica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja)), omaglica, gripa, nesvjestica, neuobičajeni otkucaji srca, crvene izbočine na koži koje svrbe, nelagoda u prsima, modrica na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, svrbež, pojačano znojenje, neobičan okus u ustima, navale vrućine, migrena, oštećenje pamćenja, zimica, proljev, mučnina, povraćanje, nedostatak zraka, grlobolja, infekcija limfnih žila, bljedoća kože, upala oka, osip, prekomjerno znojenje, naticanje stopala i nogu, smanjen postotak crvenih krvnih stanica, porast u broju jedne vrste bijelih krvnih stanica (monocita) te bol u gornjem dijelu trbuha ili donjem dijelu prsišta.

Nuspojave vezane uz kirurški zahvat

infekcije povezane s kateterom, smanjeni broj crvenih krvnih stanica, naticanje ruku i nogu i zglobova, produljeno krvarenje nakon uklanjanja drena, sniženje razine faktora VIII i postoperativna modrica.

Nuspojave vezane uz centralni venski kateter

infekcije povezane s kateterom, sustavna infekcija i lokalni krvni ugrušak na mjestu postavljanja katetera.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) potencijalno životno ugrožavajuće reakcije (anafilaksija) i ostale alergijske reakcije (preosjetljivost), opći poremećaji (umor, nedostatak energije).

Dodatne nuspojave u djece

Osim razvijanja inhibitora u prethodno neliječenih pedijatrijskih bolesnika (PUPs – previously untreated paediatric patients) i komplikacija vezanih za kateter, tijekom kliničkih ispitivanja nisu uočene nikakve razlike u nuspojavama vezanim za dob.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADVATE

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, blister s lijekom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u jednokratnom razdoblju ne duljem od 6 mjeseci. U tom slučaju, ovaj lijek ističe na kraju tog šestomjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutom na blisteru, što god prije nastupi. Na kutiju lijeka potrebno je zabilježiti kraj šestomjesečnog razdoblja čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Blister s lijekom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu valja odgovarajuće zbrinuti.

Nakon potpunog otapanja praška, lijek se mora odmah primijeniti.

Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADVATE sadrži

- Djelatna tvar je oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom sadrži nominalno 250, 500, 1000 ili 1500 IU oktokoga alfa.
- Pomoćne tvari su manitol, natrijev klorid, histidin, trehaloza, kalcijev klorid, trometamol, polisorbit 80 i glutation (reducirani).

Bočica s otapalom: 2 ml sterilizirane vode za injekcije

Kako ADVATE izgleda i sadržaj pakiranja

ADVATE je rastresit prašak bijele do gotovo bijele boje. Otopina je nakon pripreme bistra, bezbojna i ne sadrži vidljive čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh/Tel: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd

Τηλ.: +357 22866000

admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Upute za pripremu otopine i primjenu

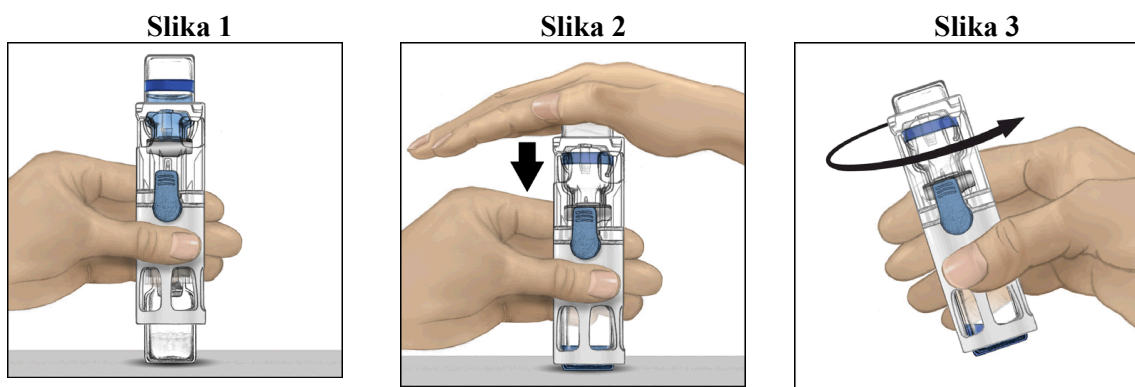
ADVATE se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se bolesniku primijeni ADVATE zabilježi naziv i broj serije lijeka.

Upute za pripremu otopine

- Lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti, koji je otisnut na naljepnicama i kutiji.
 - Ne upotrebljavajte ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zatvoren.
 - Nakon pripreme otopine, lijek se ne smije vratiti u hladnjak.
1. Ako se lijek i dalje čuva u hladnjaku, izvadite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočicu s praškom i bočicu s otapalom već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
 3. Otvorite pakiranje lijeka ADVATE tako da odlijepite pokrov. Izvadite sustav BAXJECT III iz blistera.
 4. Postavite ADVATE na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
 5. Jednom rukom držite ADVATE u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i dok otapalo ne teče u bočicu s lijekom ADVATE (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
 6. Provjerite da je prijenos otapala potpun. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi. Budite sigurni da je prašak ADVATE u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina

neće proći kroz filter uređaja. Lijek se brzo otapa (obično za manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Upute za primjenu injekcije

Tijekom primjene lijeka mora se koristiti aseptička tehnika.
Za primjenu lijeka koristiti luer-lock štrcaljku.

Važna napomena:

- Ne smijete sami sebi dati injekciju, ako Vas liječnik ili medicinska sestra nisu posebno obučili za to.
 - Pripremljenu otopinu morate prije primjene dobro pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). ADVATE ne smijete primijeniti ako otopina nije potpuno bistra ili ako se prašak nije u potpunosti otopio.
1. Uklonite plavi zatvarač sa sustava BAXJECT III. **Ne smijete uvući zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na sustav BAXJECT III.
 2. Preokrenite sustav (tako da bočica s pripremljenom otopinom bude na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku polagano izvlačeći klip.
 3. Odvojite štrcaljku.
 4. Stavite leptir iglu na štrcaljku i injicirajte otopinu u venu. Otopinu treba primijeniti polagano, brzinom koja je ugodna bolesniku i ne većom od 10 ml po minuti. (Vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave").
 5. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno propisima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kada se pojavi krvarenje

U primjerima niže navedenih događaja povezanih s krvarenjem, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju. Sljedeća tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i u kirurgiji.

Dozu i učestalost primjene potrebno je prilagoditi kliničkom odgovoru svakog bolesnika ponaosob. U određenim uvjetima (npr. kod prisutnosti niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/ trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rano krvarenje	20 – 40	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/ trajanje terapije (dani)
u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini.		(8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom najmanje 1 dana, sve dok se krvarenje, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili ne dođe do zacjeljenja.
Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma.	30 – 60	Injekcije ponavljati svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) tijekom 3 – 4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do otklanjanja životne opasnosti.
Kirurški zahvati		
<i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života), tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i nakon operacije)	Injekcije ponavljati svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata u bolesnika mlađih od 6 godina života) sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).